Aus der Frauenklinik der Universität Tübingen
Geschäftsführender Direktor: Professor Dr. H. A. Hirsch

Mütterliches Lungenödem als Tokolyse-Komplikation

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der
Medizinischen Fakultät
(Klinische Medizin)
der Eberhard-Karls-Universität
Tübingen

vorgelegt von

Sabine Bruntner-Fischer, geb. Bruntner
aus Stuttgart

1985

Aus der Frauenklinik der Universität Tübingen
Geschäftsführender Direktor: Professor Dr. H. A. Hirsch

Mütterliches Lungenödem als Tokolyse-Komplikation

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der
Medizinischen Fakultät
(Klinische Medizin)
der Eberhard-Karls-Universität
Tübingen

vorgelegt von

Sabine Bruntner-Fischer, geb. Bruntner
aus Stuttgart

1985

Dekan:	Professor Dr. W. Schulte
1. Berichterstatter:	Professor Dr. T. H. Lippert
2. Berichterstatter:	Professor Dr. L. Seipel
3. Berichterstatter:	Professor Dr. R. Jacob

Offsetdruck Spengler
Lessingstraße 4 · 7401 Neustetten 1
Telefon (0 74 72) 2 21 45

Inhaltsverzeichnis

		Seite
A.	Einleitung	1
B.	Tokolytika der 1.Generation	3
C.	Tokolytika der 2.Generation	13
	I. Fenoterol	14
	1.Allgemeines	14
	2.Tokolyse	14
	3.Lungenödemvorkommen bei Fenoterol-tokolyse	16
	4.Pathogenetische Aspekte der Lungen-ödementstehung unter Fenoteroltoko-lyse	24
	II. Ritodrin	36
	1.Allgemeines	36
	2.Tokolyse	36
	3.Lungenödemvorkommen bei Ritodrin-tokolyse	38
	4.Pathogenetische Aspekte der Lungen-ödementstehung unter Ritodrintoko-lyse	47
	III. Salbutamol	59
	1.Allgemeines	59
	2.Tokolyse	59
	3.Lungenödemvorkommen bei Salbutamol-tokolyse	61
	4.Pathogenetische Aspekte der Lungen-ödementstehung unter Salbutamol-tokolyse	63

Seite

IV. Terbutalin 65

1.Allgemeines 65

2.Tokolyse 65

3.Lungenödemvorkommen bei Terbutalintokolyse 65

4.Pathogenetische Aspekte der Lungenödementstehung unter Terbutalintokolyse 75

D. Experimentelle Untersuchungen zur Klärung der Pathogenese der Lungenödeme unter Betamimetikatherapie 84

E. Diskussion 98

I. Diskutierte Pathomechanismen der Lungenödementstehung 98

1.Präexistente Erkrankungen 98

2.Physiologische und pathologische Veränderungen in der Schwangerschaft 99

3.Medikamentenbedingte Veränderungen 99

3.1.Pathogenetische Effekte der ß-mimetischen Tokolytika 99

3.2.Pathogenetische Effekte der Glukokortikoide 103

3.3.Pathogenetische Effekte der Prostaglandinsynthesehemmer 103

II. Prädisponierende Faktoren für die Lungenödementstehung bei Betamimetikatherapie 105

		Seite
	1.Mütterliche Risikofaktoren	105
	2.Schwangerschaftsbedingte Risiko-faktoren	106
	3.Therapiebedingte Risikofaktoren	106
	III. Prävention	106
	IV. Therapie	107
F.	Zusammenfassung	109
G.	Literatur	111

A. Einleitung

Die Hemmung der vorzeitigen Wehentätigkeit mit ß-Rezeptorenstimulierenden Pharmaka (Betamimetika) ist heute allgemein anerkannt und gilt als derzeit wirksamste Behandlung der drohenden Frühgeburt.
Mit größer werdender Verbreitung dieser Substanzen nehmen auch Berichte und Untersuchungen über bisher nicht bekannte Nebenwirkungen der Betamimetika zu.

Kardiopulmonale Komplikationen, insbesondere Lungenödeme der Mutter unter tokolytischer Therapie sind als folgenschwerste Nebenwirkungen erst in den letzten Jahren entdeckt und beschrieben worden.

Die heute zur Anwendung kommenden Tokolytika sind alle Sympathomimetika und leiten sich chemisch aus der Gruppe der Katecholamine ab.
Bereits 1925 entdeckte Rucker (139) den wehenhemmenden Effekt des Adrenalins, wenn es in kleinen Dosen verabreicht wurde. Ausgeprägte kardiovaskuläre Nebenwirkungen, die nur kurzfristig anhaltende Wirkungsdauer und ein Reboundeffekt mit vermehrter Uterusaktivität nach Beendigung der Infusion machten es für eine klinische Anwendung jedoch unbrauchbar.
Bei der Suche nach tokolytisch wirkenden Katecholaminen mit möglichst geringen kardiovaskulären Effekten halfen Erkenntnisse über die Rezeptorenstimulation durch Sympathomimetika weiter.
Nach Ahlquist (3) existieren zwei Arten von Rezeptoren an der glatten Muskulatur, die sogenannten "α-" und "ß"-Rezeptoren. Eine α-Rezeptorstimulation führt in der Regel zu einer Vasokonstriktion und vermehrten Uterusaktivität, eine ß-Rezeptorstimulation resultiert im allgemeinen in einer Vasodilatation, Erhöhung der Herzfrequenz und Uterusrelaxation.

Später erfolgte durch Lands und seine Mitarbeiter (99) eine weitere Unterteilung des ß-adrenergen Rezeptors in $ß_1$-Rezeptoren, die eine Steigerung der Herzfrequenz, der Herzkraft, des Herzzeitvolumens ("cardiac output") und im Stoffwechsel eine Lipolyse hervorriefen, und in $ß_2$-Rezeptoren, die zu einer Vasodilatation, Bronchus- und Uterusrelaxation und zu einer Glykogenolyse führten. Der $ß_1$-Rezeptor fand sich vorwiegend im Herzen, Dünndarm und Fettgewebe, der $ß_2$-Rezeptor überwog in der glatten Muskulatur von Gefäßen, Bronchien und Uterus.

Das ideale Mittel zur Wehenhemmung sollte an den $ß_2$-Rezeptoren des Myometriums wirken, die $ß_1$-Rezeptoren des Herzens hingegen unbeeinflußt lassen.
Bisher ist dieses Ideal noch nicht erreicht worden, es wurden aber Substanzen gefunden, die eine überwiegende $ß_2$-Aktivität und nur geringe $ß_1$-Wirkung besitzen.
Speziell die Arzneimittelforschung auf dem Gebiet der asthmatischen Erkrankungen hat diesbezüglich große Vorarbeit für die Entwicklung der Tokolytika geleistet.

Als eines der ersten Mittel zur medikamentösen Wehenhemmung wurde Orciprenalin (13) eingesetzt; weitere Substanzen, die eine größere Verbreitung fanden, waren die Gefäßdilatatoren Isoxsuprin und Buphenin (Nylidrin).

Inzwischen ist diese erste Generation der Betamimetika von neuen, weiter entwickelten Pharmaka abgelöst worden. Es handelt sich dabei fast ausschließlich um Präparate, die als Asthmamittel entwickelt und zuerst als Bronchodilatatoren klinisch angewandt wurden.
Die Substanzen Fenoterol, Ritodrin, Salbutamol und Terbutalin zeichnen sich durch eine erhöhte $ß_2$-Selektivität aus; die kardiale $ß_1$-Stimulation ist im Vergleich dazu gering, aber nach wie vor vorhanden.

Aus der Vielzahl der möglichen Nebenwirkungen haben Berichte über Lungenödeme im Zusammenhang mit der tokolytischen Therapie die größte Aufmerksamkeit erregt.

Im folgenden soll anhand der in der Literatur veröffentlichten Fälle über die einzelnen Tokolytika, die äußeren Begleitumstände und die nach Meinung der jeweiligen Autoren möglichen Ursachen berichtet werden.

B. Tokolytika der 1. Generation

In den sechziger Jahren wurden verschiedene Berichte über wehenhemmende Eigenschaften der Katecholaminabkömmlinge Isoxsuprin und Buphenin (Nylidrin) veröffentlicht.
Beide Substanzen waren als Vasodilatantien zur Behandlung peripherer Durchblutungsstörungen im klinischen Gebrauch; ihre uterusrelaxierenden Eigenschaften wurden zunächst tierexperimentell (116, 149) untersucht, dann in klinischen Studien bestätigt (25, 47, 177).
Zu Beginn der siebziger Jahre waren beide - Buphenin (Nylidrin) in Deutschland, Isoxsuprin in den Vereinigten Staaten - als Tokolytika bereits bekannt.

Nebenwirkungen, vor allem bei einer Infusionstherapie mit Isoxsuprin und Buphenin (Nylidrin) sind mütterliche Hypotension und Tachykardie, Anstieg der fetalen Herzfrequenz, Übelkeit und Erbrechen, Nervosität, Zittern, Palpitationen und Schwächegefühl (1, 37, 133).
Die Kontraindikationen sind für beide Pharmaka dieselben; im speziellen werden jedoch bei Isoxsuprin genannt: arterielle Blutungen, bekannte kardiale Vorerkrankungen, Anämie; außerdem ist von seiner Anwendung abzuraten bei Patienten mit Hypotension und Tachykardien, bei vorzeitiger Plazentalösung oder unmittelbar nach der Entbindung (133).

Gegenanzeigen für ein Buphenin- (Nylidrin-)Anwendung sind schwere Angina pectoris, paroxysmale Tachykardie, Myokardinfarkt, Hyperthyreose (133).
Die intravenöse Applikation der Substanzen bei vorzeitiger Wehentätigkeit sollte in Seitenlage der Patientin erfolgen (53, 133).

Im Laufe der Jahre wurden Isoxsuprin und Buphenin (Nylidrin) durch Tokolytika der 2. Generation mit größerer $ß_2$-Selektivität und damit geringeren kardialen Nebenwirkungen ersetzt.
Der Vollständigkeit halber und aufgrund mehrerer, erst in letzter Zeit veröffentlichter Berichte über kardiopulmonale Komplikationen unter Isoxsuprintokolyse werden die Nebenwirkungen dieser beiden Pharmaka näher beschrieben (15, 49, 76, 117, 135, 146, 180).
In den Tabellen I,1 und I,2 sind die Lungenödemfälle zusammengefaßt, die nach tokolytischer Behandlung mit Isoxsuprin und Buphenin (Nylidrin) aufgetreten und publiziert worden sind.

Tabelle I,1 Lungenödemfälle unter Buphenin-(Nylidrin-)Tokolyse

	SSW/ Alter/ Grav./ Par.)+	Buphenin- (Nylidrin-) dosierung	Zusatztherapie	Begleitumstände	Zeitpunkt des Auftretens	Verlauf	Literatur
1)	33. SSW 43 j. Grav.I Para O	5 mg i.m. 4stdl.	Betamethason i.m. 2 x 12 mg Verapamil p.o. 40 mg 4stdl. Diazepam, Buscopan		präpartal ungefähr 48 Std. nach Tokolysebeginn	Absetzen der Tokolyse, Digitalis, Diuretika, ß-Blocker. Darunter rasche Ödemrückbildung. Sectio am Ende der 38. SSW	Bass, O. et al (15)
2)	32. SSW 24 j. Grav.I Para O	83 ug/min Infusion 71 Std. lang	Betamethason i.m. 24 mg in 4 Tagen Verapamil-Inf. nur Angabe der Lösung: 50 mg in 500 ml	Zerklage am 2. Behandlungstag	präpartal 71 Std. nach Tokolysebeginn	Absetzen der Tokolyse, Digitalis, Diuretika, Antibiotika. Darunter Ödemrückbildung.	Wolff, F. et al (179)
3)	30. SSW 38 j. Grav. VIII Para O	116 ug/min Infusion 31 Std. lang	Betamethason i.m. 16 mg Verapamil-Inf. nur Angabe der Lösung: 50 mg in 500 ml	Zerklage in der 18. SSW	präpartal 31 Std. nach Tokolysebeginn	Absetzen der Tokolyse, Digitalis, Ödemausschwemmung. Sectio wegen BEL. Postop. Zyanose, Hypertonie, Intensivbehandlung mit Beatmung; innerhalb von 5 Tagen Rückbildung aller Symptome	Wolff, F. et al (179)

)+
SSW = Schwangerschaftswoche
Grav. = Gravidität
Par. = Parität

Tabelle I,1a Lungenödemfälle unter Buphenin-(Nylidrin-)tokolyse

	SSW/ Alter/ Grav./ Par.	Buphenin- (Nylidrin-) dosierung	Zusatztherapie	Begleitumstände	Zeitpunkt des Auftretens	Verlauf	Literatur
4)	33. SSW 34 j. Grav.I Para O	100 ug/min Infusion 46 Std. lang	Betamethason i.m. 16 mg in 3 Tagen Verapamil-Inf. nur Angabe der Lösung: 50 mg in 500 ml Lösung	Gemini Zerklage in der 26. SSW	präpartal 46 Std. nach Tokolysebeginn	Absetzen der Tokolyse, Digitalis, Ödemausschwemmung. Nach 12 Std. deutliche Besserung.	Wolff, F. et al (179)
5)	31. SSW 34 j. Grav.I Para O	83 ug/min Infusion	Betamethason i.m. 20 mg in 3 Tagen Verapamil-Inf. nur Angabe der Lösung: 50 mg in 500 ml	Gemini	präpartal 49 Std. nach Tokolysebeginn	Bei Narkoseeinleileitung Aspiration. Intensivtherapie, Beatmung, Entwicklung eines Mendelson-Syndroms. Nach 14 Tagen langsame Besserung; Entlassung nach 6 Wochen beschwerdefrei.	Wolff, F. et al (179)

Die Buphenin-(Nylidrin-)Kasuistiken handeln von fünf Patientinnen im Alter von 24 - 43 Jahren, die sich in der 30. - 33. Schwangerschaftswoche befanden. Alle Frauen waren Primiparae, bei dreien bestanden Zerklagen, zwei erwarteten Zwillinge.

Buphenin (Nylidrin) wurde viermal als Infusion in einer Dosierung von 0,083 - 0,116 mg/min zusammen mit 50 mg Verapamil als Kardioprotektivum verabreicht. Eine Patientin erhielt 5 mg Buphenin (Nylidrin) i.m. alle vier Stunden und 40 mg Verapamil peroral im selben Zeitintervall.

Bei allen Patientinnen wurde eine Lungenreifung mit Kortikosteroiden durchgeführt. Sie erhielten im Verlauf von drei bis vier Tagen insgesamt 16 - 24 mg Betamethason i.m.

Das Lungenödem entwickelte sich stets präpartal in einem Zeitraum von 31 - 71 Stunden nach Beginn der Therapie. Die Tokolyse wurde bei Auftreten der ersten Symptome sofort abgebrochen; dies führte bei den vier, mit intravenösem Buphenin (Nylidrin) behandelten Patientinnen nach spätestens zwei bis drei Tagen zu einer Frühgeburt. Die Schwangerschaft der fünften, mit intramuskulärem Buphenin (Nylidrin) therapierten Patientin konnte bis zum Ende der 38. Woche fortgesetzt werden.

Aufgrund einer unverzüglich einsetzenden Behandlung mit Digitalisierung und Ödemausschwemmung durch Diuretika kam es in drei Fällen zu einer raschen Rückbildung der Symptome. In einem Fall erfolgte eine Sectio wegen Beckenendlage; die Patientin wurde postoperativ unter dem Bild einer zunehmenden Lippenzyanose und Hypertonie auf die Intensivstation verlegt und dort beatmet. Erst innerhalb von fünf Tagen bildeten sich alle Krankheitszeichen vollständig zurück.
Bei der 5. Schwangeren entwickelte sich durch Aspiration bei Narkoseeinleitung ein bedrohlicher Zustand, der eine zweiwöchige Intensivtherapie mit Intubation und Beatmung not-

wendig machte und nur langsam eine Besserung des Allgemeinbefindens zuließ. Erst nach sechs Wochen konnte die Patientin ohne Beschwerden entlassen werden.

In den Anamnesen der Frauen fanden sich keine Hinweise auf vorbestehende kardiale oder pulmonale Erkrankungen, auch Gestosesymptome waren nicht vorhanden.

Von den sechs Frühgeborenen erkrankte keines am Atemnotsyndrom.

Tabelle I,2 Lungenödemfälle unter Isoxsuprintokolyse

	SSW/ Alter/ Grav./ Par.)+	Isoxsuprin-dosierung	Zusatztherapie	Begleitumstände	Zeitpunkt des Auftretens	Verlauf	Literatur
1)	33. SSW 32j. Grav.II Para 0	300 - 400 mg täglich ohne nähere Angaben seit dem 3. Monat		bekanntes Systolikum Hypoproteinämie Proteinurie Drillinge	präpartal 5 Std. nach Absetzen der Tokolyse	Kortikoide, Diuretika, Sectio in Vollnarkose. Intensivtherapie, Beatmung. EKG-Veränderungen, Herzdilatation. Re.- und Li.-Herzkatheter. Langsame Besserung, monatelang nachweisbare pathologische kardiale Parameter. Drillinge totgeboren.	Daubert, J. C. et al (49)
2)	28. oder 32. SSW 31j. Multigravida	240 - 800 ug/min Infusion 1 Std. 50 Min. lang	am 1. Tag Terbutalin i.v. als Bolus und Infusion Morphin Antibiotikum	systolisches Strömungsgeräusch, Harnwegsinfekt, anamnestisch bekannte Nierensteine, periphere Ödeme, Hypokaliämie	präpartal 100 Min. nach Beginn der Isoxsuprin-Infusion	Absetzen der Tokolyse O_2, Morphin, Diuretika, Aminophyllin; mehrtägige Weiterbehandlung mit Aminophyllin, Diuretika, Isoetharine. Sectio am 8. Behandlungstag.	Guernsey, B. G. et al (76)

)+ SSW = Schwangerschaftswoche, Grav. = Gravidität, Par. = Parität

Tabelle I,2a Lungenödemfälle unter Isoxsuprintokolyse

	SSW/ Alter / Grav./ Par.	Isoxsuprin-dosierung	Zusatztherapie	Begleitumstände	Zeitpunkt des Auftretens	Verlauf	Literatur
3)	32. SSW 21j. Grav.I Para 0	0,3 mg/min Infusion 31 Std. lang dann p.o. ohne Dosisangabe	In den letzten 24 Std.: Einfuhr 6000 ml Ausfuhr 3000 ml	V. a. Virus- oder Mykoplasmen-Pneumonie	präpartal etwa 31 Std. nach Tokolysebeginn	Absetzen der Tokolyse, O_2, Diuretika, Sedativa, Intensivtherapie mit Intubation und Beatmung. Entlassung am 16. Tag nach der Aufnahme	Nagey, D. A. und C. Crenshaw (117)
4)	34. SSW 31j. Grav.II	Infusion ohne Dosisangabe 6 Std. lang, dann p.o. 24 Std. lang, erneut Infusion max. 4 Std. lang.	Betamethason i.m. 24 mg in 24 Std.	Mitralklappenprolaps Gemini	postpartal 4 Std. nach der Entbindung	Behandlung mit Hydrocortison, Aminophyllin, Diuretika. Diurese von 2000 ml in 1 Std. und rasche Ödembesserung. Entlassung am 4. p.p. Tag	Nagey, D. A. und C. Crenshaw (117)
5)	28./29. SSW 24j. Grav.I Para 0	Infusion ohne Dosisangabe 24 Std. lang	3 Vollblutkonserven	Vaginale Blutung, Pneumonie im linken Unterlappen am 2. p.p.Tag diagnostiziert.	postpartal 2 Std. nach der Entbindung	Behandlung mit O_2, Diuretika, Sedativa. Rasche Ödembesserung Fieber am 1. p.p. Tag, Antibiotikagabe, am 2. p.p. Tag Pneumonie im linken Unterlappen. Entlassung am 5. p.p. Tag.	Nagey, D. A. und C. Crenshaw (117)

Tabelle I,2b Lungenödemfälle unter Isoxsuprintokolyse

	SSW/ Alter/ Grav./ Par.	Isoxsuprin-dosierung	Zusatztherapie	Begleitumstände	Zeitpunkt des Auf-tretens	Verlauf	Literatur
6)	32. SSW	Infusion, sonst werden zu diesem Fall keine näheren Angaben gemacht					Robertson, P. A. et al (135)
7)	32. SSW 14j. Grav.I Para O	0,16 mg/min Infusion 25 - 30 Std. lang	Hydrocortison i.v. 4 g in 32 Std. Magnesiumsulfat, Sedativa, Diuretika, Antihypertensiva, 2 Erythrocytenkonzentrate	Präeklampsie, systolisches II/VI Austreibungsgeräusch Hämodilution (Hkt.abfall v. 36 auf 31)	präpartal 25 Std. nach Tokolysebeginn	Zyanose, Kreislaufstillstand, Reanimation, O_2, Hydrocortison, Digitalis, Diuretika, Pulmonalis-Katheter. Totgeburt	Semchyshyn, S. et al (146)
8)	36. SSW 21j. Grav.I Para O	Infusion ohne Dosisangabe 7 Std. lang	Hydrocortison i.v. 4 g in 32 Std. Anfänglich Tokolyse mit Äthanol, dann Isoxsuprin, dann Magnesiumsulfat. 2 Erythrocytenkonzentrate	Rh-Inkompatibilität Mitralklappenprolaps Hämodilution Sectio	postpartal 7 Std. nach der Sectio	O_2, Digitalis, Diuretika, Antibiotika. Rasche Ödembesserung Entlassung am 17. p.p. Tag	Semchyshyn S. et al (146)

Die zusammengestellten Fälle von Lungenödemen unter Isoxsuprintokolyse traten bei 8 Schwangeren im Alter von 14 - 32 Jahren auf. Alle Patientinnen befanden sich im 3. Trimenon der Gravidität (28. - 36. Schwangerschaftswoche), in je einem Fall bestand eine Zwillings- bzw. Drillingsschwangerschaft.

In den Vorgeschichten der betroffenen Frauen finden sich Erkrankungen wie EPH-Gestose, Harnwegsinfekt, Pneumonie, Nephrolithiasis, Mitralklappenprolaps und systolische Klappengeräusche.

Isoxsuprin wurde stets als Infusion appliziert; die Dosierungen - soweit angegeben - reichten von 160 - 800 ug/min. bzw. 300 - 400 mg/die; zwei Patientinnen erhielten kurzzeitig auch perorales Isoxsuprin in ungenannter Höhe, zwei weitere waren zuvor mit Terbutalin bzw. Äthanol behandelt worden.

Lediglich in drei Fällen wurde ein Kortikosteroid zur Stimulation der fetalen Lungenreife verabreicht; 2mal kam dabei Hydrocortison i.v. (4 g in 32 Stunden) zur Anwendung, einmal Betamethason i.m. (24 mg in 24 Std.).

Das pulmonale Ödem entstand 4mal präpartal; die Zeitintervalle erstreckten sich dabei von 100 Minuten nach Infusionsbeginn - diese Patientin hatte am Vortag Terbutalin i.v. erhalten - bis hin zu 31 Stunden nach Beginn der Isoxsuprintherapie.

Bei Auftritt der ersten kardiopulmonalen Insuffizienzzeichen wurde die Tokolyse unterbrochen; in einem Fall kam es daraufhin zur Frühgeburt, in einem zweiten zur Entbindung durch Sectio. Der Zustand der 3. Graviden mit präpartalem Ödem verschlechterte sich innerhalb kurzer Zeit rapide, es kam zu einem Kreislaufstillstand, der durch Reanimationsmaßnahmen erfolgreich behoben werden konnte; die Schwanger-

schaft endete Stunden später als Totgeburt. Die 4. Patientin war mit Drillingen schwanger und wurde seit dem 3. Monat mit Isoxsuprin behandelt; 5 Stunden nachdem die Tokolyse abgesetzt worden war, entwickelte sie Zeichen eines kardiorespiratorischen Schockes. Trotz eilig eingeleiteter Sectio konnten die Drillinge nur noch tot entbunden werden.

Drei der beobachteten Lungenödeme traten postpartal 2 - 4 Stunden nach Entbindung bzw. 7 Stunden nach Sectio auf; in einem Fall fehlen diesbezügliche Angaben.

Durch eine rasch einsetzende Therapie mit O_2 und Diuretika, z. T. auch mit Kortikosteroiden und Digitalis, konnte das Ödem und die damit einhergehenden Beschwerden in 4 Fällen rasch beherrscht werden. Bei 3 Patientinnen war eine intensivmedizinische Behandlung mit Intubation und Beatmung notwendig; die Rückbildung aller Krankheitssymptome nahm hierbei wesentlich längere Zeit in Anspruch.

Die Hälfte der 10 Frühgeborenen kam tot zur Welt; über die Entwicklung der lebenden Kinder finden sich keine näheren Angaben.

C. Tokolytika der 2. Generation

Hierzu zählen die $ß_2$-selektiven Sympathomimetika Fenoterol, Ritodrin, Salbutamol und Terbutalin.

I . Fenoterol

1. Allgemeines

Die chemische Strukturformel des Fenoterols hat folgendes Aussehen:

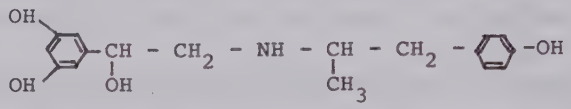

Abb.1 Fenoterol

Fenoterol ist ein Sympathomimetikum der neuen Generation, das über die Stimulation $ß_2$-adrenerger Rezeptoren zu einer Relaxation der glatten Muskulatur des Tracheobronchialbereichs und der Gebärmutter führt.
Die Wirkungsstärke an kardialen $ß_1$-adrenergen Rezeptoren ist dagegen weniger ausgeprägt.
Weitere pharmakologische Wirkungen sind eine Erweiterung der peripheren Gefäße,Relaxation der Darmmuskulatur und Hemmung der Ureterperistaltik (109) .

Fenoterol findet als Aerosol oder per os Anwendung in der Behandlung des Asthma bronchiale, der chronisch obstruktiven Bronchitis, der Emphysembronchitis und bronchopulmonaler Erkrankungen mit bronchospastischer Komponente (133) .

2. Tokolyse

Tierexperimentell und in zahlreichen klinischen Prüfungen wurde nachgewiesen, daß Fenoterol eine ausgeprägte tokolytische Wirksamkeit besitzt (82, 97, 103).
Bei gesunden Schwangeren mit Geburtswehen bewirkt intravenös appliziertes Fenoterol dosisabhängig eine Verminderung der Wehentätigkeit und eine Herabsetzung des basalen Uterustonus (97).

Seit 1968 wird Fenoterol in geburtshilflichen Kliniken angewandt, vorwiegend zur Behandlung des Spätaborts und der drohenden Frühgeburt.

Die Therapie wird in der Regel mit einer Dauertropfinfusion eingeleitet und nach Sistieren der Wehentätigkeit peroral fortgeführt. Ein möglichst frühzeitiges Einsetzen der Tokolyse ist für den Erfolg von wesentlicher Bedeutung. Eine bereits gesprungene Fruchtblase oder ein zwei bis drei Zentimeter weiter Muttermund mindern die Erfolgsaussichten erheblich (114, 171).

Weitere Anwendungsmöglichkeiten sind Ruhigstellung der Gebärmutter bei Zervixinsuffizienz, nach Zerklagen oder sonstigen Operationen am graviden Uterus und unter der Geburt bei pathologischen Wehenformen und wehenabhängigen Dezelerationen (Dip II), z. B. bei Nabelschnurkomplikationen.

Bekannte Nebenwirkungen des Fenoterols sind mütterliche Tachykardie, erhöhtes Herzzeitvolumen, Blutdruckabfall, insbesondere des diastolischen Wertes (97), Herzklopfen, ventrikuläre Extrasystolen und sehr selten stenokardische Beschwerden.

Das Allgemeinbefinden kann außerdem beeinträchtigt sein durch Unruhe, Angstgefühl, Schwitzen und Tremor; von seiten des Magen-Darmtraktes können Übelkeit, Erbrechen, Obstipation und paralytischer Ileus auftreten.

An Wirkungen auf den Stoffwechsel wurden beschrieben: ein Anstieg des Blutzuckers infolge der glykogenolytischen Eigenschaften des Fenoterols, das Auftreten einer metabolischen Azidose mit erhöhten Serumkonzentrationen an Laktat, Azetessigsäure und ß-Hydroxybuttersäure, eine gesteigerte Lipolyse mit vermehrter Freisetzung von Glyzerin und freien Fettsäuren und eine Hypokaliämie (44, 164).

Falls es in zeitlich kurzem Abstand nach Beginn einer Fenoterolbehandlung zur Entbindung kommt, ist bei dem Neugeborenen auf Zeichen einer Hypoglykämie sowie auf eine mögliche Aziditätssteigerung (diaplazentarer Übertritt saurer Stoffwechselprodukte) zu achten.

Fenoterol darf nicht angewandt werden bei kardialen Vorerkrankungen, insbesondere tachykarden Rhythmusstörungen, Myokarditiden, Mitralvitien, idiopathischer hypertropher subvalvulärer Aortenstenose. Ebenso gelten Thyreotoxikosen, schwere Leber- und Nierenerkrankungen und das Engwinkelglaukom als Kontraindikationen wie auch das Cava-Kompressionssyndrom, intrauterine Infektionen und starke genitale Blutungen, z. B. bei Plazenta prävia oder vorzeitiger Plazentalösung.

Eine Kombination von Fenoterol mit Calcium- oder Vitamin D-haltigen Präparaten, Dihydrotachysterin oder Mineralokortikoiden sollte ebenso vermieden werden wie die gleichzeitige Applikation anderer Sympathomimetika (z. B. Adrenalin, Noradrenalin, Dopamin, Norfenefrin) oder von Salicylsäurederivaten oder sonstigen Prostaglandinsynthesehemmern.

3. Lungenödemvorkommen bei Fenoteroltokolyse

Tabelle II zeigt die bisher veröffentlichten Fallberichte mit Lungenödemen unter Fenoteroltokolyse.

Tabelle II Lungenödemfälle unter Fenoteroltokolyse

	SSW / Alter/ Grav$_1$/ Par.)	Fenoterol-dosierung	Zusatztherapie	Begleitumstände	Zeitpunkt des Auftretens	Verlauf	Literatur
1)	36. SSW 34j. Grav.I Para O	2 - 3 ug/min Infusion von der 25.-36. SSW	Betamethason i.m. 2 x 6 mg in der 25. SSW, dann 4 mg i.m. wöchentlich Verapamil-Inf. 60-90 ug/min Ampicillin	anamnestisch bekannter alkoholischer Leberschaden (zur Zeit der Schwangerschaft nicht nachweisbar)	präpartal, nach Tokolyse seit der 25. SSW	4 Std. nach Ödementwicklung RR-Abfall und Herzstillstand. Intensivtherapie, Beatmung, intrauteriner Fruchttod. Nach Absterben des Kindes Ödembesserung; Spontangeburt 11 Tage nach Ödemauftritt, Entlassung 13 Tage p.p. ohne pathologische Befunde	Babenerd, J. und Flehr, I. (11)
2)	25. SSW 26j. Grav.III Para I	2 ug/min Infusion etwa 11 Tage lang	Verapamil-Inf. 60 ug/min Atosil, Serpasil, später Catapressan	EPH-Gestose, Mitralvitium	präpartal, am 11. Tag nach Tokolysebeginn	Absetzen der Tokolyse. Intensivtherapie, Kreislaufkrisen, Beatmung. Besserung des Lungenbefundes mit Einsetzen der Wehen, spontane Frühgeburt, nach 10 Min. verstorben	Babenerd, J. und Flehr, I. (11)
3)	35. SSW 34j. Grav.III Para II	2 - 3 ug/min Infusion etwa 6 Tage lang	Betamethason i.m. 2 x 6 mg Verapamil-Inf. 60 - 90 ug/min Atosil, Catapressan, Lasix, KCl, Humanalbumin	Schwere EPH-Gestose, chronische Pyelonephritis, paralytischer Ileus	präpartal einige Std. nach Absetzen des Fenoterols (7. Behandlungstag)	Ödemrückgang unter der Geburt, zunehmende Diurese, Verstärkung des Ileus; intrauteriner Fruchttod. Am Tag nach Entbindung Besserung des Allgemeinbefindens	Babenerd, J. und Flehr, I. (11)

Tabelle IIa Lungenödemfälle unter Fenoteroltokolyse

	SSW / Alter / Grav. / Par.	Fenoterol-dosierung	Zusatztherapie	Begleitumstände	Zeitpunkt des Auftretens	Verlauf	Literatur
4)	30. SSW 26j. Grav.IV Para II	2 - 3 ug/min Infusion 63 Std. lang	Cephalotin 6 g/24 Std. Flüssigkeitszufuhr 24 Std. vor Entbindung: 1500 ml	Myokarditis, vermutlich virusbedingt Zerklage in der 24. SSW	postpartal etwa 10 Std. nach Entbindung	wegen respiratorischer Insuffizienz Intubation, Beatmung, Behandlung mit Digitalis u. Diuretika, Intensivtherapie; zunehmendes Kreislaufversagen; Exitus letalis ungefähr 30 Std. nach Manifestation des Ödems. Spontane Frühgeburt 1 Std. nach Absetzen der Tokolyse	Bender, H. G. et al (17)
5)	31. SSW 25j. Grav.III Para I	Ø 3,3 ug/min (maximal 4,9 ug/min) Infusion 34 Std. lang	Betamethason i.m. 2 x 5,3 mg Verapamil-Inf. insgesamt 120 mg Ampicillin 4 g Flüssigkeitszufuhr 24 Std. vor Entbindung: 4000 ml, ab Sectiobeginn 2500 ml, Ausscheidung bis dahin: 800 ml	Sectio wegen Fußlage, Nabelschnurvorfall	postpartal etwa 4 Std. nach der Sectio	schweres Lungenödem, Therapie mit Digitalis Diuretika, Kortikosteroiden, Intubation und Beatmung. Rückbildung der Infiltrate innerhalb weniger Tage Entlassung 5 Wochen nach Entbindung weitgehend beschwerdefrei. Frühgeburt	Bender, H. G. et al (17)

Tabelle IIb Lungenödemfälle unter Fenoteroltokolyse

	SSW/ Alter/ Grav./ Par.	Fenoterol-dosierung	Zusatztherapie	Begleitumstände	Zeitpunkt des Auftretens	Verlauf	Literatur
6)	35. SSW 36j. Para O	3 - 4 ug/min Infusion keine genaue Zeitangabe	Betamethason i.m. 16 mg in 24 Std. Verapamil-Inf. 60 - 80 ug/min seit der 27. SSW Tokolyse p.o.	Gemini	präpartal am 4. Behandlungstag	Absetzen der Tokolyse, Intensivtherapie, Lungenödem damit beherrschbar. Vaginale Entbindung.	Carstensen, M. und D. Haferkorn, (38)
7)	35. SSW 32j. Para O	4 ug/min Infusion keine genaue Zeitangabe	Betamethason i.m. 16 mg in 24 Std. Flüssigkeitszuf.: 1500 ml/24 h		präpartal am 3. Behandlungstag	Absetzen der Tokolyse, Intensivtherapie, Lungenödem damit beherrschbar, Entbindung 9 Std. später	Carstensen, M. H. et al (39)
8)	34. SSW 29j. Para I	3 ug/min Infusion seit 3 Wochen	Betamethason i.m. keine exakte Dosisangabe (8 oder 16 mg) Verapamil-Inf. 60 ug/min Flüssigkeitszuf.: 2500 ml/24 h		präpartal 8 Wochen nach Tokolysebeginn 8 Std. nach Kortikoidgabe	Absetzen der Tokolyse, Intensivtherapie. Entbindung am folgenden Tag	Carstensen, M. H. et al (39)
9)	34./35. SSW 22j. Para O	3 ug/min am 1. Tag 5 ug/min am 2. Tag Infusion		Hypokaliämie Bronchitis Hypoproteinämie	präpartal am 3. Tag der Tokolyse	Absetzen der Tokolyse, Intensivtherapie. Spontane Frühgeburt	Conradt, A. et al (45)

Tabelle IIc Lungenödemfälle unter Fenoteroltokolyse

	SSW/ Alter/ Grav/ Par.	Fenoterol-dosierung	Zusatztherapie	Begleitumstände	Zeitpunkt des Auftretens	Verlauf	Literatur
10)	34. SSW 19j. Grav.I Para O -	2,7 - 3 ug/min Infusion 47 Std. lang	Betamethason i.m. 2 x 6 mg Verapamil-Inf. 20 - 30 ug/min Acetylsalicylsäure 5 g in 500 ml Lösung tgl. Ampicillin, Novalgin, Paracetamol. Flüssigkeitszufuhr i.v.: 1. Tag 90 ml/h 2. Tag 50-60 ml/h		präpartal einige Std. nach Absetzen der Tokolyse	Intubation und Beatmung, Diuretika, Kortikosteroide, Intensivtherapie. 29 Std. nach Manifestation des Ödems Kreislaufinsuffizienz, Asystolie, Exitus letalis. Intrauteriner Fruchttod	Curtius J. M. et al (48)
11)	35./36. SSW 29j. Grav.II Para I	Nur Angabe der Infusionslösung: 2 mg in 1000 ml Lösung initial, dann peroral ohne Dosisangabe 59 Std. lang	Betamethason i.m. 2 x 12 mg Verapamil-Inf. 20 mg in 1000 ml Lösung Valium, Ampicillin Infusionsmenge: 1000 - 1500 ml/24h		präpartal 59 Std. nach Tokolysebeginn	Behandlung mit Digitalis, Diuretika. Rasche Ödembesserung, 2 Tage Intensivüberwachung. Frühgeburt (Forceps)	Johnatha W., et al (86)

Tabelle IId Lungenödemfälle unter Fenoteroltokolyse

	SSW/ Alter/ Grav./ Par.	Fenoterol-dosierung	Zusatztherapie	Begleitumstände	Zeitpunkt des Auftretens	Verlauf	Literatur
12)	37. SSW 27j. Grav.II Para O	Nur Angabe der Infusionslösung: 2 mg in 1000 ml Lösung 49 Std. lang	Betamethason i.m. 24 mg in 2 Tagen Verapamil-Inf. 20 mg in 1000 ml Lösung Bromhexin, Dolantin, Psyquil, Valium Infusionsmenge: 1. Tag 2500 ml 2. u. 3. Tag 1000 ml		Postpartal kurz nach der Entbindung 55 Std. nach Tokolysebeginn	Ödembehandlung mit Digitalis, Diuretika, O_2 Intensivüberwachung 2 Tage; am 6. p.p. Tag in gutem Zustand entlassen. Spontangeburt	Johnatha, W., et al (86)
13)	36. SSW 41j. Grav.III Para II	Nur Angabe der Infusionslösung: 2 mg in 1000 ml Lösung 48 Std. lang	Betamethason i.m. 24 mg in 2 Tagen Verapamil-Inf. 20 mg in 1000 ml Lösung Valium Infusionsmenge: 1000 - 1500 ml/24h	Sectio wegen schwerer Dyspnoe	präpartal 48 Std. nach Tokolysebeginn	Sectio wegen Dyspnoe, Behandlung mit Digitalis, Diuretika, O_2. Rasche Ödemrückbildung; Intensivüberwachung 5 Tage; am 15. p.p. Tag in gutem Zustand entlassen. Deprimiertes Kind; spätere Entwicklung komplikationslos	Johnatha, W., et al (86)

Tabelle IIe Lungenödemfälle unter Fenoteroltokolyse

	SSW/ Alter/ Grav./ Par.	Fenoterol-dosierung	Zusatztherapie	Begleitumstände	Zeitpunkt des Auftretens	Verlauf	Literatur
14)	34. SSW 21j. Grav.I Para O	Nur Angabe der Infusionslösung: 2 mg in 1000 ml Lösung 55 Std. lang	Betamethason i.m. 24 mg in 2 Tagen Verapamil-Inf. 20 mg in 1000 ml Lösung Bromhexin, Valium Infusionsmenge: 1000 - 1500 ml/24h		präpartal 55 Std. nach Tokolysebeginn 3 Std. vor der Entbindung	Schwere Dyspnoe, Intubation, Beatmung 3 Tage, Digitalis, Diuretika, Intensivüberwachung 7 Tage; am 14. p.p. Tag in gutem Zustand entlassen. Deprimiertes Kind; spätere Entwicklung komplikationslos	Johnatha, W., et al (86)
15)	24. SSW 29j. keine Angaben	Nur Angabe der Infusionslösung: 2 mg in 500 ml, insgesamt 16 mg in 36 Std.	Betamethason i.m. 16 mg in 36 Std. Verapamil-Inf. 10 mg in 500 ml Lösung, insgesamt 80 mg Antibiotika	Zerklage Beendigung der SS in Allgemeinnarkose	postpartal einige Std. post-op.	Zunächst O_2, Diuretika, Digitalis, Katecholamine, Heparin; dann Intubation, Beatmung. Extubation am 6. p.op.Tag	Jost, U. et al (88)
16)	28. SSW 28j. Grav.I Para O	2,67 ug/min Infusion 51 Std. lang	Betamethason i.m. 24 mg in 4 Tagen Verapamil-Inf. nur Angabe der Infusions-Lösung: 50 mg in 500 ml Lösung	Zerklage in der 28. SSW	präpartal 51 Std. nach Tokolysebeginn	Absetzen der Tokolyse, Erbrechen, Aspiration, Intubation und Lavage, Beatmung. Intensivtherapie, Ödemausschwemmung, Digitalis. Nach 14 Tagen beschwerdefrei entlassen. Unreifes Kind, nach 1 Std. verstorben	Wolff, F. et al (179)

In 9 Publikationen wird über 16 Patientinnen im Alter von 19 - 41 Jahren berichtet, die in der 24. - 37. Schwangerschaftswoche mit vorzeitiger Wehentätigkeit aufgenommen wurden und anschließend unter Tokolyse ein Lungenödem entwickelten.

In 5 Fällen bestanden präexistente Erkrankungen: eine anamnestisch bekannte, zur Zeit der Behandlung nicht nachweisbare Leberaffektion, ein Mitralvitium und eine chronische Pyelonephritis, die zuletztgenannten jeweils mit Propfgestose, eine - nachträglich verifizierte - Myokarditis und eine Bronchitis mit Hypokaliämie und Hypoproteinämie. Außerdem ist noch zu erwähnen, daß von den 16 Schwangeren eine Zwillinge erwartete, 2 eine Zerklage hatten und 2 durch Sectio entbunden wurden.

In allen Fällen wurde Fenoterol parenteral in Dosen von 2 - 5 ug/min bzw. ohne genaue Angaben als Infusionslösung von 2 mg Fenoterol in 500 oder 1000 ml Flüssigkeit verabreicht; einmal war vor der intravenösen Therapie über mehrere Wochen Fenoterol per os eingenommen worden. 13 Patientinnen erhielten parallel Verapamil i.v. als Kardioprotektor in Dosierungen von 20 oder 50 mg Verapamil in 500 oder 1000 ml Flüssigkeit. In einem Fall ist lediglich die Gesamtmenge angegeben, in einem weiteren wurde zuvor mehrere Wochen lang Verapamil peroral gegeben.

Zur Stimulation der fetalen Lungenreife bekamen 13 Frauen Betamethason i.m. injiziert, insgesamt 10,6 - 24 mg in 2 - 4 Tagen; eine Patientin mit Langzeittokolyse erhielt nach der initialen Dosis von 12 mg i.m. anschließend wöchentlich 4 mg i.m. 3 Schwangere wurden nicht mit Kortikosteroiden behandelt.

Das Lungenödem entstand 4mal postpartal in einem Zeitraum bis zu 10 Stunden nach der Entbindung bzw. 4 Stunden nach einer Sectio; in einem Fall trat es einige Stunden nach

dem operativen Abbruch einer 24 Wochen alten Schwangerschaft ein.

Die zeitlichen Intervalle der 12 präpartalen Komplikationen erstreckten sich von 48 Stunden nach Tokolysebeginn bis hin zu mehreren Wochen nach Einleitung der Therapie.

Erste kardiopulmonale Insuffizienzzeichen während der intravenösen Wehenhemmung führten zu ihrem sofortigen Abbruch; bei 5 Patientinnen kam es daraufhin zu spontaner Wehentätigkeit mit anschließender Frühgeburt; zwei Schwangerschaften wurden wegen der auftretenden Dyspnoe durch Forceps bzw. Sectio beendet. Eine Schwangere mußte aufgrund schwerer Atemnot vor der Entbindung intubiert und beatmet werden, bei einer zweiten verschlechterte sich der Zustand unter der Geburt so sehr, daß ebenfalls eine Intubation und künstliche Beatmung notwendig wurde. In zwei Fällen war die Tokolyse wegen ansteigender Temperaturen bzw. Ileus abgebrochen worden; innerhalb weniger Stunden kam es zur Ausbildung eines präpartalen Lungenödems.

Die kardiopulmonalen Komplikationen nahmen für zwei Patientinnen einen letalen Ausgang; in drei Fällen kam es zum intrauterinen Absterben des Kindes. Von den 13 Frühgeborenen verstarben zwei infolge ihrer Unreife nach 10 Minuten bzw. einer Stunde. Die übrigen zeigten eine unauffällige weitere Entwicklung, soweit dies von den Autoren mitgeteilt wird.

4. Pathogenetische Aspekte der Lungenödementstehung unter Fenoteroltokolyse

Hinsichtlich der Ursachen der kardiopulmonalen Komplikationen entwickeln die einzelnen Verfasser folgende Vorstellungen.

Babenerd und Flehr (11) stellen in ihrer Publikation 3 Patientinnen mit Lungenödem während der tokolytischen Behandlung vor. Bei allen konnte anamnestisch bzw. klinisch eine

Vorerkrankung festgestellt werden; dabei handelte es sich um einen alkoholtoxisch bedingten Leberschaden, ein Mitralvitium und eine chronische Pyelonephritis, die letzteren jeweils mit Propfgestose. Bei der nierengeschädigten Patientin entwickelte sich zunächst ein paralytischer Ileus bevor es zu der Lungenkomplikation kam.

Dem intrauterinen Absterben der Feten bzw. dem Einsetzen einer regelmäßigen Wehentätigkeit folgte eine rasche Ödembesserung und Erholung der Patientinnen.

Das ohne äußerlich erkennbare Ursache auftretende Lungenödem entspricht nach Meinung der Autoren im klinischen Bild der sogenannten "Schocklunge", die sich im Rahmen einer intravasalen Gerinnungsstörung, eines traumatischen, hämorrhagischen und Endotoxinschocks oder einer Fettembolie entwickelt und als pathologisch-anatomisches Substrat typischerweise Mikroembolien in zahlreichen Gefäßen aufweist.

Hinweise auf pathogenetisch wirksame Faktoren ergeben sich für Babenerd und Flehr aus verschiedenen tierexperimentellen Untersuchungen.

So führt eine Noradrenalininjektion bei Hunden zu einer Freisetzung von freien Fettsäuren aus dem Fettgewebe; diese wiederum stimuliert die Synthese von Plasminogenaktivator-Hemmstoffen in der Leber. Derselbe Vorgang kann außer durch Katecholamine auch durch ACTH und Cortisol hervorgerufen werden (141). Eine bekannte Eigenschaft des Fenoterols ist seine lipolytische Wirkung mit einem daraus resultierenden Anstieg der freien Fettsäuren im Serum (144). Ebenfalls im Tierversuch fanden sich bei Fettembolien mit Neutralfetten Gefäßverschlüsse in der Lungenstrombahn, wobei die Fettpartikel mit mehreren Thrombozytenschichten überzogen waren (33).

Nach Auffassung der Autoren sind jedoch weitere Untersuchungen vonnöten, um die pathogenetischen Zusammenhänge aufzuklären.

Einen anderen, wesentlichen Gesichtspunkt stellt für Babenerd und Flehr der Umstand dar, daß zwei ihrer Patientinnen an einer schweren Gestose, d. h. einer pathologischen Flüssigkeitseinlagerung im Gewebe litten.

Desweiteren ist neben einem zu großzügigen Flüssigkeitsangebot auch ein Mechanismus in Verbindung mit dem Hypophysenhinterlappensystem zu diskutieren, da es bei zwei Patientinnen mit Einsetzen der Wehen bzw. nach der Entbindung zu einem Ödemrückgang, gesteigerter Diurese und deutlicher Besserung des Zustandes gekommen war.

Die Beteiligung der Glukokortikoide und des Calciumantagonisten Verapamil am pathologischen Geschehen bleibt unklar.

Die Verfasser ziehen daraus den Schluß, daß ein Zusammentreffen mehrerer Faktoren notwendig ist, um eine Dekompensation in der pulmonalen Endstrombahn zu bewirken. Sie weisen auf die Bedeutung einer sorgfältigen Anamnese und Befunderhebung vor jeder Tokolyse hin und empfehlen neben einer Röntgenaufnahme des Thorax und mehrfachen EKG-Kontrollen eine Beschränkung der Flüssigkeitszufuhr.

Bender und Mitarbeiter (17) berichten über zwei mit Fenoterol behandelte Patientinnen, die mehrere Stunden nach der Entbindung ein Lungenödem und eine Schocksymptomatik entwickelten; in einem Fall endete die Kreislaufinsuffizienz trotz Intensivtherapie mit Intubation und Beatmung tödlich.

Aufgrund ihrer Beobachtungen haben sich Bender und Mitarbeiter mit der Frage eines Zusammenhangs zwischen medikamentöser Wehenhemmung und dem postpartal auftretenden Lungenödem beschäftigt. Sie weisen darauf hin, daß die postpartale Phase durch eine erhöhte kardiale Belastung gekennzeichnet ist, die aus dem Einströmen des uterinen Blutvolumens, der Steigerung des Herzzeitvolumens, der Erhöhung des peripheren Widerstands und der akuten Blutfülle im kleinen Kreislauf resultiert (110). Diese Umstellungsvorgänge begünstigen - be-

sonders bei präexistenten kardialen Erkrankungen - eine Dekompensation des Herzens. Eine kardiale Vorerkrankung fand sich bei der später verstorbenen Patientin in Form einer vermutlich virusbedingten Myokarditis; im Fall der zweiten Schwangeren bestanden jedoch keinerlei Hinweise auf eine Herzerkrankung oder ein Vitium. Für andere, in der Literatur diskutierte Ursachen eines pulmonalen Ödems (arterielle Hypertonie mit Linksherzinsuffizienz, renale Affektionen, Überwässerung, Lungenarterien- bzw. Fruchtwasserembolie, durch Magensaftaspiration hervorgerufenes Mendelson-Syndrom, peripartale Kardiomyopathie) konnten die Autoren keine Anhaltspunkte finden. Lediglich bei den intravenös zugeführten Flüssigkeitsmengen - 1500 ml bzw. 4000 ml in den letzten 24 Stunden - ließ sich eine ödemfördernde Wirkung nicht ausschließen.

Bender und Mitarbeiter weisen außerdem auf die seit längerem bekannte Tatsache hin, daß hohe Dosen an Katecholaminen (Adrenalin, Noradrenalin, Orciprenalin, Isoprenalin) Myokardnekrosen bzw. eine Kardiomyopathie, Lungenödeme und andere pulmonale Veränderungen verursachen können (21, 22, 57, 138). Auch Fenoterol vermag in der Gewebekultur an menschlichen fetalen Herzmuskelzellen Parenchymnekrosen auszulösen (171).

Pathologisch-anatomisch wurden bei der verstorbenen Patientin Myokardnekrosen festgestellt, die von den Autoren unter Berücksichtigung aller Befunde jedoch als Zeichen einer viral bedingten Myokarditis gedeutet wurden. Eine zusätzliche Schädigung des Myokards durch Fenoterol konnte histologisch nicht ausgeschlossen werden.

Bei der zweiten Patientin ließen sich außer der postpartal vermehrten Herz-Kreislaufbelastung und der Tokolyse keine Faktoren ausfindig machen, denen man die Auslösung eines Lungenödems und Schockzustandes hätte zuschreiben können. Abschließend kommen Bender und Mitarbeiter zu der Ansicht, daß im ersten Fall Lungenödem und kardiogener Schock zum

überwiegenden Teil durch die Myokarditis verursacht worden sind, wobei eine zusätzliche, kardiotoxische Wirkung des Fenoterols möglich scheint, und daß im zweiten Fall ein ursächlicher Zusammenhang zwischen der Fenoteroltherapie und den pulmonalen Komplikationen anzunehmen ist.

Als Erklärung für das mehrstündige Intervall zwischen dem Ende der Tokolyse und der Manifestation erster Symptome könnte die Vorstellung dienen, daß eine fenoterolbedingte Myokardschädigung durch den positiv inotropen Effekt des Betamimetikums zunächst ausgeglichen, nach seinem Abklingen jedoch klinisch manifest wird. Die Autoren geben außerdem zu bedenken, daß in beiden Fällen die Schwere der Komplikationen die Anwendung von alpha- und beta-adrenergen Katecholaminen (Norfenefrin, Dopamin) notwendig machte, also von Substanzen, die ebenfalls kardiotoxisch wirken können.

Aufgrund ihrer Erfahrungen empfehlen Bender und Mitarbeiter verschiedene Maßnahmen vor Beginn und während der Durchführung einer wehenhemmenden Behandlung. Hierzu gehören neben einer sorgfältigen Anamnese und Befunderhebung die routinemäßige Ableitung eines EKGs, die regelmäßige Kontrolle des Serumkaliumspiegels, eine ständige Kreislaufüberwachung bei intravenöser Tokolyse, eine Röntgen-Thoraxaufnahme bei speziellen Indikationen und die strenge Beachtung der Flüssigkeitszufuhr, Dosierungsvorschriften und Kontraindikationen.

Carstensen und Haferkorn (38) schildern bereits 1979 in einer kurzen Mitteilung den Fall einer 36jährigen Schwangeren mit Gemini, die unter intravenöser Fenoterolgabe ein schweres Lungenödem erlitt. Der Patientin war zusätzlich zum Betamimetikum ein Calciumantagonist verabreicht worden; desweiteren erhielt sie zwei i.m. Glukokortikoiddosen zur Förderung der fetalen Lungenreife.

Hinsichtlich der ursächlichen Faktoren für die Entstehung des schweren pulmonalen Ödems erwähnen die Autoren lediglich

das Serumkalium, dessen Werte allerdings bei der Patientin im Normbereich lagen.

In einer später publizierten retrospektiven Studie stellen Carstensen und Mitarbeiter (39) außer dem oben erwähnten Fall zwei weitere Beispiele von Lungenödemen unter tokolytischer Therapie vor. Allen drei Patientinnen gemeinsam war das Auftreten der kardiopulmonalen Komplikationen in der 34. bis 35. Schwangerschaftswoche unter einer Fenoteroldosis von 3 - 4 ug/min, die Gabe von Glukokortikoiden i.m. und das Fehlen kardialer und pulmonaler Vorerkrankungen.

Angesichts der Ergebnisse ihrer retrospektiven Untersuchung halten Carstensen und Mitarbeiter den Zusatz des Calciumantagonisten Verapamil zu betaadrenergen Tokolytika für nicht sinnvoll. Als Ursachen der Lungenödementwicklung unter tokolytischer Behandlung kommen für die Autoren lediglich die ß-Sympathomimetika und Glukokortikoide in Frage; daneben wird in einem Fall die zu reichliche Flüssigkeitszufuhr als pathogenetischer Faktor angesehen.

Conradt, Weidinger und Wiest (45) haben im Rahmen eines "Präventionsprogramms" die theoretischen, prädisponierenden Faktoren des Lungenödems unter Tokolyse untersucht; diesem Programm wurde jede Patientin vor Beginn der wehenhemmenden Therapie unterzogen. Dennoch kam es in einem Fall zur Entwicklung eines massiven pulmonalen Ödems. Aus der Analyse ihrer Voruntersuchungen ziehen die Autoren folgende pathogenetischen Schlüsse: die präexistente Hypokaliämie (2,8 mval/l) der Schwangeren und die hohen Fenoteroldosierungen (3 ug/min bzw. 5 ug/min) verursachten eine Minderleistung des Herzens und des Niederdrucksystems. Außerdem wirkten eine bereits bestehende Bronchitis und eine ernährungsbedingte Hypoproteinämie begünstigend auf die Entwicklung des pulmonalen Ödems.

Conradt, Weidinger und Wiest betonen, daß in ihrem Fall keine Glukokortikoide gegeben wurden.

Curtius und Mitarbeiter (48) berichten in ihrer Publikation über eine junge Patientin, die während der wehenhemmenden Therapie ins Lungenödem kam und 29 Stunden nach Manifestation der Komplikation unter dem Bild einer irreversiblen Asystolie verstarb.

Verschiedene, bei der Lungenödementstehung beteiligte Faktoren wie vermehrte postpartale Kreislaufbelastungen, präexistente Herz-, Lungen- und Nierenerkrankungen, EPH-Gestose, Fruchtwasserembolie, Mendelson-Syndrom oder Myokarditis kommen als Ursachen für die Verfasser nicht in Frage; ebenso scheidet ein entzündlich-toxischer Ursprung aus.

Der intravenösen Flüssigkeitszufuhr in Form der Betamimetikum-Trägersubstanz räumen sie eine begünstigende Wirkung ein, jedoch hatte ihre Patientin am ersten Tag nur etwa 2150 ml, am darauffolgenden 1400 ml Infusionslösung bei ungefähr ausgeglichener Bilanz erhalten.

Eine pathogenetisch bedeutsame Rolle spielen für Curtius und Mitarbeiter die zur medikamentösen Wehenhemmung angewandten Pharmaka. Wie verschiedentlich nachgewiesen, haben alle betamimetischen Tokolytika positiv inotrope und chronotrope Eigenschaften, senken den peripheren arteriellen Widerstand und erhöhen das Herzzeitvolumen (134). Man hat vermutet, daß bei einem abrupten Absetzen der Tokolytika durch den raschen Wegfall dieser kardiostimulierenden Wirkungen eine Linksherzinsuffizienz und ein pulmonales Ödem auftreten könnte (115). Da sich bei einigen in der Literatur veröffentlichten Fällen die kardiopulmonalen Komplikationen bereits während der tokolytischen Therapie entwickelten, spielt dieser Pathomechanismus höchstens eine zusätzliche Rolle. Die Autoren denken in erster Linie an eine dosisabhängige kardiotoxische Wirkung des Betamimetikums, da tierexperimentell nach hohen Dosen von Isoprenalin, Orciprenalin und auch Fenoterol Myokardnekrosen, bedingt durch eine Calciumüberladung der Zelle, beobachtet wurden (154). Die Inkubation menschlicher fetaler Herzmuskelzellen mit Fenoterol führte ebenfalls zu Parenchymnekrosen (176).

Eine Einschwemmkatheteruntersuchung bei der Patientin etwa 12 Stunden nach Manifestation des Lungenödems erbrachte ein normales Herzzeitvolumen und einen unter Beatmung nur mäßig erhöhten Pulmonalkapillarenmitteldruck von 15 mmHg, der später auf 10 mm Hg absank, obwohl sich an der schlechten pulmonalen Situation nichts geändert hatte. Die Verfasser schließen daraus, daß die Lungenveränderungen zu diesem Zeitpunkt nicht mehr durch eine Linksherzinsuffizienz verursacht werden; vielmehr ist eine nicht kardiale Ursache in Betracht zu ziehen, zumal bei der Sektion im mütterlichen Herzmuskelgewebe nur frische, akut präfinal entstandene Veränderungen gefunden wurden.

Die Autoren verweisen auf Tierversuche, in denen eine direkte "pulmotoxische" Wirkung des Adrenalins mit dadurch bedingten Lungenödemen aufgezeigt worden ist (21); in dieselbe Richtung weist das Auftreten von pulmonalen Ödemen bei Phäochromozytomkranken. Unterschiedliche Pathomechanismen werden dabei in Erwägung gezogen (138), darunter auch eine zentralneurogene Wirkung (57).

Die zur Stimulation der fetalen Lungenreifung verabreichten Glukokortikoide sollen ebenfalls im Verdacht stehen, die Entwicklung kardiopulmonaler Komplikationen zu begünstigen. Neben mineralokortikoiden, ödemfördernden Eigenschaften verstärken sie nach Untersuchungen von Fleckenstein und Mitarbeitern (61) die Kardiotoxizität der Katecholamine durch Potenzierung der Calciumaufnahme in die Herzmuskelzellen. Curtius und Mitarbeiter geben aber zu bedenken, daß in den entsprechenden Fällen die Kortikoide relativ niedrig dosiert wurden.

Als Ursache kommen schließlich noch die Prostaglandinsynthesehemmer in Frage, eine Gruppe von Pharmaka, die früher bei ungenügender Betamimetikawirkung z. T. zusätzlich eingesetzt wurde (12). Die bei der Patientin angewandte Acetylsalicylsäure steigert im Tierexperiment die Permeabilität

der Lungengefäße für Eiweiß und Wasser (28); auch beim Menschen sind Lungenödem und Schocklunge nach antirheumatischen Dosen beschrieben worden (28, 31, 148).

Auf welchen der genannten Mechanismen die Entwicklung der kardiopulmonalen Komplikationen zurückzuführen ist, läßt sich nach Ansicht der Autoren schwer entscheiden. Ein Zusammentreffen verschiedener, sich gegenseitig verstärkender Faktoren, wie die physiologische Hypervolämie in der Gravidität, eine zusätzliche intravenöse Flüssigkeitsbelastung, eine mögliche kardio- und pulmo-"toxische" Betamimetikawirkung, eine den Fenoteroleffekt oder die Ödemneigung eventuell unterstützende Kortikoidtherapie und eine pulmonale Nebenwirkung der Acetylsalicylsäure erscheint den Verfassern am ehesten wahrscheinlich.

Zur Vermeidung bzw. frühzeitigen Entdeckung solcher Komplikationen empfehlen sie eine sorgfältige Überwachung der Schwangeren während und 24 Stunden nach einer intravenösen medikamentösen Wehenhemmung.

Johnatha und Mitarbeiter (86) beobachteten vier Fälle von interstitiellen pulmonalen Ödemen während einer tokolytischen Behandlung. Sie nehmen einen ursächlichen Zusammenhang mit der Fenoterol-Betamethasontherapie an, gehen aber auf mögliche pathogenetische Faktoren nicht näher ein. Eine Bestimmung verschiedener Laborparameter und klinischer Befunde bei ihren anamnestisch gesunden Patientinnen während des Ödems erbrachte Werte im Normbereich; Veränderungen im Elektrolythaushalt, insbesondere eine Hypokaliämie wurden nicht beobachtet. Ein normaler zentralvenöser Druck schloß nach ihrer Ansicht eine Hypervolämie und damit eine Überinfundierung aus. In den EKGs fanden sich Zeichen der Rechtsherzbelastung im Sinne eines akuten Cor pulmonale; in einem Fall allerdings war eine Bewertung wegen der hohen Herzfrequenz nicht möglich.

Johnatha und Mitarbeiter unterstreichen die Notwendigkeit einer strengen Indikationsstellung besonders bei zusätzlicher Kortikoidtherapie, der stets eine Bestimmung der fetalen Lungenreife aus dem Fruchtwasser vorangehen sollte.

Jost und Mitarbeiter (88) beschreiben in ihrer Publikation den Krankheitsverlauf einer 29jährigen Schwangeren, bei der in der 24. Woche vorzeitige Wehen auftraten. Trotz intravenöser Tokolyse und einer Zerklage ließ sich die Schwangerschaft nicht erhalten und wurde schließlich in Allgemeinanästhesie beendet. Einige Stunden nach dem Eingriff entwickelte die Patientin eine schwere kardiopulmonale Insuffizienz und ein interstitielles Lungenödem, das nur mit intensivmedizinischen Maßnahmen zu beherrschen war.

Für die Ausbildung des dargestellten Krankheitsbildes scheint den Autoren ein Zusammenwirken mehrerer Faktoren verantwortlich zu sein: Grundlage sind physiologische Veränderungen des graviden Organismus (Flüssigkeitsretention, Hypervolämie, Hypoproteinämie, Kapillarwandschäden). Hinzu kommen die Effekte der Betamimetika und Kortikosteroide wie Wasser- und Elektrolytretention (63, 73, 86), Steigerung des Herz-Zeitvolumens und der Lungendurchblutung mit vermehrter Druck-Volumenbelastung des kleinen Kreislaufs; desweiteren Permeabilitätsveränderungen (73) und Flüssigkeitsverlagerungen in das interstitielle Lungengewebe (155). Außerdem weisen die Autoren auf die Möglichkeit einer negativ inotropen Situation bei abruptem Absetzen hochdosierter Betasympathomimetika hin.

Abschließend vertreten Jost und Mitarbeiter die Ansicht, daß die Prognose des akuten Lungenversagens im Gefolge einer tokolytischen Therapie verglichen mit der einer respiratorischen Insuffizienz septisch-toxischer Genese relativ gut erscheint.

Wolff, Meier und Bolte (179) berichten in ihrer Veröffentlichung über 5 gesunde Patientinnen, die unter einer wehenhemmenden Behandlung mit ß-mimetischen Substanzen ein Lungenödem entwickelten. Alle Schwangeren hatten zusätzlich Betamethason i.m. zur Stimulierung der fetalen Lungenreife erhalten; in 4 Fällen kam Buphenin (Nylidrin) als Tokolytikum zur Anwendung, einer Patientin wurde intravenöses Fenoterol verabreicht.

Als Ursachen der kardiopulmonalen Komplikationen ziehen die Autoren verschiedene Faktoren in Betracht. Dies sind zum einen Veränderungen des Wasser- und Elektrolythaushaltes: die verschiedentlich nachgewiesene flüssigkeitsretinierende Eigenschaft der Betamimetika (72, 95) könnte, eventuell verstärkt durch eine gleichzeitige Kortikoidgabe, im Zusammenwirken mit der physiologischen Flüssigkeitsretention in der Schwangerschaft eine pathogenetisch bedeutsame Rolle spielen.

Andererseits haben Untersuchungen verschiedener Arbeitsgruppen (97, 134) und der Verfasser selbst gezeigt, daß in den ersten Stunden einer hochdosierten Betamimetikatherapie bedeutende hämodynamische Veränderungen im Lungenkreislauf auftreten, so unter anderem ein Druckanstieg in der Arteria pulmonalis.

Desweiteren wäre bei einer gleichzeitigen Betamethasongabe durch die katabole Kortikoidwirkung eine Senkung des kolloidosmotischen Druckes und damit eine Änderung der Kapillarpermeabilität vorstellbar.

Nach Ansicht der Autoren könnte ein Zusammenwirken der dargestellten Veränderungen für die Entwicklung eines pulmonalen Ödems durchaus verantwortlich sein. Da es sich bei ihrer Publikation um eine Darstellung von Einzelfällen handelt, raten Wolff und Mitarbeiter zu einer zurückhaltenden Interpretation; zur Vermeidung derartiger Komplikationen empfehlen

sie die strenge Beachtung der bekannten Kontraindikationen für betamimetische Substanzen, eine sorgfältige Anamnese und Befunderhebung und im Falle einer wehenhemmenden Behandlung die engmaschige Überwachung der Patientin.

II. Ritodrin

1. Allgemeines

Die chemische Strukturformel des Ritodrins hat folgendes Aussehen:

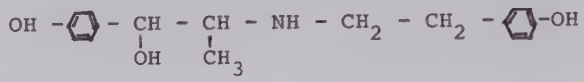

Abb.2 Ritodrin

Ritodrin ist ein Sympathomimetikum mit überwiegender $ß_2$-adrenerger Aktivität, das speziell zur Uterusrelaxierung entwickelt wurde (14).
Im Vergleich mit den meisten anderen Betamimetika sollen seine Wirkungen auf Herz und Kreislauf geringer ausgeprägt sein (14).

2. Tokolyse

Sowohl im Tierversuch als auch beim Menschen führt Ritodrin zu einer deutlichen Relaxation des Uterus'. Zahlreiche Untersuchungen an schwangeren und nicht schwangeren Frauen zeigen eine wirkungsvolle Hemmung der Aktivität des Myometriums (46, 62); die Häufigkeit und Intensität spontaner und oxytocininduzierter Uteruskontraktionen wird herabgesetzt; der normale Uterustonus bleibt dagegen unbeeinflußt.
Seine Wirksamkeit bei der Therapie der vorzeitigen Wehentätigkeit bestätigen mehrere Studien aus den frühen siebziger Jahren, die jedoch meist ohne Placebo-Kontrollgruppen durchgeführt wurden (51, 131, 158, 173).
Die Therapie sollte mit einer intravenösen Dauertropfinfusion begonnen werden; die Weiterbehandlung nach Sistieren der Wehen erfolgt peroral.Es empfiehlt sich, Ritodrin möglichst frühzeitig einzusetzen, da bei einer gesprungenen Fruchtblase oder einer Muttermundsweite über 2 - 3 cm die Erfolgschancen der Tokolyse gering sind (173).

Weitere Anwendungsmöglichkeiten sind die Prophylaxe von Wehen nach Eingriffen am graviden Uterus, z. B. Zerklage, oder bei fetal distress, d.h. bei einer leichten, akuten fetalen Azidose, z. B. infolge einer Nabelschnurkompression (58).

Bekannte Nebenwirkungen des Ritodrins sind eine mütterliche und fetale Tachykardie (1), ein leichter Anstieg des systolischen bei gleichzeitigem Abfall des diastolischen Blutdrucks (1) und verschiedene vegetative Symptome wie Übelkeit, Erbrechen, Tremor, Gesichtsrötung und Schweißausbrüche (133).
An metabolischen Veränderungen finden sich im mütterlichen Blut: Anstieg der Glukose und des Insulins, höhere Konzentrationen an c-AMP und Triglyzeriden (91, 133), ein Abfall der Serumspiegel an Kalium und Eisen (91,133). Der diabetogene Effekt des Ritodrins spielt in den meisten Fällen eine untergeordnete Rolle, verursacht aber bei Schwangeren mit einem manifesten Diabetes mellitus einen merklich höheren Bedarf an Insulin (151). Untersuchungen an stoffwechselgesunden Schwangeren erbrachten eine Normalisierung des Kohlenhydratstoffwechsels nach 48 - 72 Stunden trotz fortgesetzter Ritodringabe bzw. bei einer oralen Langzeitbehandlung weder erhöhte Blutzuckerwerte noch eine pathologische Glukosetoleranz (26).

Die Einstufung der allgemein geltenden Kontraindikationen in absolute und relative wird von den einzelnen Autoren z.T. unterschiedlich vorgenommen.
Umstände bzw. Vorerkrankungen bei denen Ritodrin nicht angewandt werden sollte sind: Herz-Kreislauferkrankungen, Rhythmusstörungen, Hyperthyreose, schwere Leber-und Nierenaffektionen, EPH- Gestose, starke vaginale Blutungen und Chorioamnionitis (37, 103, 133, 134).

3. Lungenödemvorkommen bei Ritodrintokolyse

Tabelle III zeigt die bisher veröffentlichten Fälle von Lungenödemen unter Ritodrintokolyse.

Tabelle III

Lungenödemfälle unter Ritodrintokolyse

	SSW/ Alter/ Grav./ Par.)+	Ritodrin-dosierung	Zusatztherapie	Begleitumstände	Zeitpunkt des Auftretens	Verlauf	Literatur
1)	33. SSW 18j. Grav.II Para O	100 ug/min Infusion 12 Std. lang, dann 10 mg p.o. 3-stdl. keine Zeitangabe	Infusionsmenge 700 ml/12 h	Nierenkolik bei Aufnahme	präpartal 24 Std. nach Tokolysebeginn	Rasche Ödembesserung auf Diuretika und Digitalis.	Abramovici, H., et al (2)
2)	30. SSW 29j. Grav.III Para I	Ø 300 mg/min Infusion 34 Std. lang zusätzlich 20 mg p.o. in den folgenden Stunden	Dexamethason i.m. 20 mg in 2 Tagen Ringerlactat-Inf. 1000 ml prä-op. 4000 ml intra-op.	Gemini Zerklage in der 22. SSW Sectio	postpartal 42 Std. nach Tokolysebeginn unmittelbar nach der Extubation.	Behandlung der Hypoxie mit O_2, Diuretika. Rasche Ödembesserung Entlassung am 8. p.p. Tag	Alper, M. und W. R. Cohen (4)
3)	30. SSW 26j. Para II	20 Tropfen/min Infusionslösung: 100 mg in 1000 ml Lösung 34 Std. lang	Betamethason i.m. 12 mg in 2 Tagen Flüssigkeitszufuhr: 7300 ml Ausf.: 5400 ml	Pectus excavatus (operiert)	präpartal 34 Std. nach Tokolysebeginn	Behandlung mit Diuretika, Digitalis und Beatmung.	Birch, C. D. (24)
4)	34.-35. SSW 19j. Para II	20 Tropfen/min Infusionslösung: 100 mg in 1000 ml Lösung 50 Std. lang	Betamethason i.m. 24 mg in 2 Tagen Flüssigkeitszufuhr: 2000 ml Ausf.: 600 ml	Sectio	präpartal 50 Std. nach Tokolysebeginn	Diuretika, Digitalis, postop. Beatmung wegen Diffusionsproblemen	Birch, C. D. (24)

)+ SSW = Schwangerschaftswoche, Grav. = Gravidität, Par. = Parität

Tabelle IIIa Lungenödemfälle unter Ritodrintokolyse

	SSW/ Alter/ Grav./ Par.	Ritodrin-dosierung	Zusatztherapie	Begleitumstände	Zeitpunkt des Auftretens	Verlauf	Literatur
5)	29. SSW 30j. Grav.X Para III	0,2 mg/min Infusion 48 Std. lang	Betamethason i.m. 24 mg in 24 Std. Flüssigkeitszuf.: 2000 ml i.v./tgl. + 800 ml p.o./tgl. Ausfuhr: 2000-2500 ml/tgl.	Systolisches Herzgeräusch, bisher nicht bekanntes Mitralvitium Gemini	präpartal am 3.Behandlungstag	Absetzen der Tokolyse, Digitalis,Diuretika, Geburtseinleitung durch Blasensprengung; nach der Entbindung rasche Ödembesserung. Diagnose einer Mitralinsuffizienz. 2 Frühgeborene	Blum, M. und R. Belhassen (27)
6)	30.SSW 31j. Grav.II Para I	50-75 ug/min Infusion 72 Std. lang	Betamethason i.m. 2 x 8 mg tgl. 48 Std. lang Maximale Flüssigkeitszufuhr i.v.: 750 ml/24 h, orale Zufuhr frei Am Tag des Ödems: Zufuhr p.o.: 1900 ml, Ausfuhr: 1100 ml	Vor der Schwangerschaft Einnahme eines Diuretikums wegen Knöchelschwellung Gemini	präpartal 72 Std. nach Tokolysebeginn	Absetzen der Tokolyse, Diuretikagabe mit nachfolgender Diurese von 5,4 l und rascher Ödemrückbildung. Frühgeburt,etwa 60 Std. später	Elliott, H. R. et al (54)
7)	33.SSW 19j. Grav.II	100 ug/min Infusion 48 Std.lang dann 10 mg p.o. einige Stunden	Betamethason i.m. 24 mg in 24 Std. Ampicillin am 2. Behandlungstag	Metabolische Azidose 3 Std. nach Tokolysebeginn. Pneumonie am 2. Behandlungstag Sectio	präpartal erste Symptome 48 Std. nach Tokolysebeginn	Absetzen der Tokolyse, O_2, Diuretika, Digitalis; daraufhin Diurese von 2,4 l in 2 Std. Postoperativ 2 Tage Beatmung, am 3.post-op.Tag Lungenembolie	Felding, C. und H.Hasselbach (59)

Tabelle IIIb Lungenödemfälle unter Ritodrintokolyse

	SSW/ Alter/ Grav./ Par.	Ritodrin-dosierung	Zusatztherapie	Begleitumstände	Zeitpunkt des Auftretens	Verlauf	Literatur
8)	30. SSW 21j. keine Angaben	Initial Infusion ohne genaue Dosis- und Zeitangabe, dann 10 mg p.o. 4 x tgl. etwa 2 - 3 Tage	Magnesiumsulfat i.v. 4g, dann 1 g i.v. stdl. nach 2 Std. abgesetzt. Phenobarbital 60 mg i.m.	Moderate Form einer EPH-Gestose Gemini	postpartal kurz nach der Entbindung	Diuretika, Antihypertensiva, darunter rasche Ödembesserung. Entlassung am 5. p.p. Tag.	Gleicher, N. et al (65)
9)	35. SSW 27j. Grav.III Para II	Nur Angabe der Tagesmenge: 200 mg als Infusion 23 Tage lang	Betamethason i.m. 24 mg in der 31. SSW, eine Wiederholungsdosis eine Woche später. Ritodrin p.o. 40 mg/tgl. in der 14. - 31. SSW, dann Salbutamol i.v. 6 Tage lang, anschließend Ritodrininfusion Cephalosporin Chlormadinon	Zerklage in der 14.SSW orale Tokolyse seit der 14.SSW	postpartal am 5.Tag nach der Entbindung	Behandlung des Lungenödems und einer mäßigen Kardiomegalie mit Nitropräparaten, Digitalis, Diuretika ohne zufriedenstellenden Erfolg. Entlassung am 19.p.p. Tag; plötzlicher Exitus am 60.p.p.Tag. Frühgeburt	Milliez, J. et al (112)

Tabelle IIIc Lungenödemfälle unter Ritodrintokolyse

	SSW/ Alter/ Grav./ Par.	Ritodrin-dosierung	Zusatztherapie	Begleitumstände	Zeitpunkt des Auftretens	Verlauf	Literatur
10)	29.SSW 25j. Para 0	100 ug/min Infusion etwa 60 Std. lang	Betamethason i.m. 24 mg in 2 Tagen Phenobarbital Flüssigkeitszuf.: 1.Tag 4500 ml i.v. Ausfuhr: 1500 ml 2.Tag 1800 ml i.v. + unbeschränkt p.o. Ausfuhr: 2600 ml	Gemini	präpartal 60 Std. nach Tokolysebeginn	Absetzen der Tokolyse, O_2, Diuretika, Pethidin; Diurese von 6,17 Litern mit rascher Ödemrückbildung. Spontane Frühgeburt nach 8 Std.	Niebuhr-Jorgensen, U. (119)
11-17)	27.-34. SSW 20-28j. Para 0-IV	50-350 ug/min Infusion Ø 40 Std. lang	In 4 Fällen Betamethason i.m. 16 mg in 2 Tagen Isotonische NaCl-lösung als Trägersubstanz Flüssigkeitszuf.: Ø 2570 ml/48 h	7 Fälle Flüssigkeitsbilanz: + 1400 ± 512 ml am 1. Tag	präpartal Ø 24,5 h nach Tokolysebeginn	Rasche Ödembesserung auf Diuretikagabe	Philipsen, T. et al (125)
18)	29.oder 32.SSW 32j. Grav.II Para 0	100-350 ug/min Infusion in wechselnder Dosierung 38 Std. lang 10 mg p.o. 2stdl. etwa 12 Std. lang	Betamethason i.m. 24 mg in 2 Tagen Hydroxyzin i.m. 50 mg Bupivacain 0,5% 23 ml zur PDA	Mitralklappenprolaps PDA zur Entbindung	postpartal 6 Std. nach der Entbindung	Rasche Ödembesserung auf O_2- und Diuretikagabe	Pou-Martinez, A. et al (128)

Tabelle IIId Lungenödemfälle unter Ritodrintokolyse

	SSW/ Alter/ Grav./ Par.	Ritodrin-dosierung	Zusatztherapie	Begleitumstände	Zeitpunkt des Auftretens	Verlauf	Literatur
19)	29. SSW 30j. Grav.IV Par. III	50 - 200 ug/min Infusion etwa 48 Std. lang	Betamethason i.m. 24 mg in 2 Tagen Flüssigkeitszuf.: 2800 ml i.v.+p.o. tgl. Ausfuhr: 2200 ml/1. Tag 2000 ml/2. Tag	Gemini Mitralinsuffizienz, bisher nicht bekannt	präpartal am 3. Tag der Tokolysebehandlung	Absetzen der Tokolyse, Behandlung mit O_2, Diuretika, Digitalis. Rasche Ödembesserung. nach 2 Std.	Reichman, J. und J. A. Goldman (130)
20)	32. SSW 22j. Grav.VII Para I	Nur Angabe der infundierten Gesamtmenge: 333 mg in 17 Std.	Magnesiumsulfat i.v. 17,3 g vor Ritodringabe Hydrocortison i.v. 4 g in 2 Tagen (1 g alle 8 Std.) 2 Erythrocytenkonzentrate	Hämodilution (Hkt. Abfall von 36,5 auf 29,0)	präpartal 9 Std. nach Beendigung der Tokolyse	Therapie mit Diuretika, Digitalis und Flüssigkeitsbeschränkung. Rasche klinische Besserung. Entlassung am 2. p.p. Tag	Semchyshyn, S., et al. (146)
21)	28. SSW 24j. Grav.III Para I	30 ug/min Infusion etwa 72 - 74 Std. lang	Betamethason i.m. (4 mg als Phosphat + 3 mg als Azetat) Indometacin rektal 50 mg/6 stdl. Flüssigkeitszuf.: insges. 7975 ml Ausfuhr: insges. 3150 ml		postpartal 11 Std. nach der Geburt	Behandlung mit O_2, Diuretika, Kortikosteroiden, Heparin und Antibiotika. Rascher Ödemrückgang. Kind nach 6 Tagen an RDS verstorben.	Tinga, D. J. und J. G. Aarnoudse (161)

Tabelle IIIe Lungenödemfälle unter Ritodrintokolyse

	SSW/ Alter/ Grav./ Par.	Ritodrin-dosierung	Zusatztherapie	Begleitumstände	Zeitpunkt des Auftretens	Verlauf	Literatur
22-23)	keine näheren Angaben	Infusion keine Dosis- u. Zeitangabe	keine näheren Angaben außer: 1 x Bilanz +1500 ml 1 x Bilanz --1200 ml		keine Angaben	Pulmonaliskatheter in beiden Fällen	Wheeler, A. S., et al (174)

15 Autorengruppen berichten in ihren Publikationen über 23 schwangere Frauen, bei denen im Zusammenhang mit einer Ritodrintokolyse ein Lungenödem auftrat.
Die Patientinnen waren 19 - 32 Jahre alt und befanden sich in der 27. - 35. Schwangerschaftswoche; außerdem bestanden in 6 Fällen Geminigraviditäten.
Ein Untersucherteam macht über seine Patientinnen, deren Schwangerschaftsdaten und tokolytische Behandlung keine näheren Angaben, teilt jedoch verschiedene kardiovaskuläre Parameter während des manifesten Lungenödems mit.
An Vorerkrankungen bzw. anamnestischen Besonderheiten sind zu erwähnen: 2 Patientinnen mit bisher nicht bekannten Mitralvitien, eine Patientin mit Mitralklappenprolaps und eine Schwangere mit EPH-Gestose.

Ritodrin wurde initial stets als Infusion in Dosen von 0,05 - 0,35 mg/min verabreicht; als Trägerlösung diente dabei 10mal isotonische Kochsalzlösung, 3mal Dextrose 5% und einmal Glukoselösung. In 2 Fällen wurde zuerst Glukose-, dann Kochsalzlösung als Trägersubstanz angewendet; 6 Autoren machen zu diesem Punkt keine näheren Angaben.
Eine Patientin mit Langzeittokolyse und Zerklage hatte seit der 14. Schwangerschaftswoche Ritodrin p.o.(40 mg/tgl.) eingenommen, 5 Patientinnen erhielten im Anschluß an die intravenöse Therapie ebenfalls Ritodrin p.o. für einige Stunden bis maximal 2 - 3 Tage.

In 14 Fällen wurde Betamethason i.m. zur fetalen Lungenreifung verabreicht; die in 1 - 2 Tagen applizierten Dosen lagen zwischen 7 und 32 mg.
Jeweils eine Schwangere bekam Dexamethason 20 mg i.m. bzw. Hydrocortison 4g i.v. Im Fall der Langzeittokolyse erfolgte eine Wiederholungsdosis nach einer Woche.

7 Patientinnen, die an einer klinischen Studie mit zwei unterschiedlichen Tokolytikaträgerlösungen teilnahmen,zeigten nach einer durchschnittlichen Behandlungsdauer von 24,5

Stunden pulmonale Symptome im Sinne eines präpartalen Lungenödems; diese waren jedoch mit diuretischen Maßnahmen voll beherrschbar.
Bei den 14 Kasuistiken entwickelte sich das Lungenödem 9mal präpartal nach einer Tokolysedauer von 24 - 72 Stunden. Dem sofortigen Abbruch der Wehenhemmung folgte in 4 Fällen eine spontane Frühgeburt innerhalb von 4 Stunden bis maximal 3 Tage, 2 Schwangerschaften wurden nach dem Auftreten der pulmonalen Komplikationen durch Sectio beendet, 2 Geburten wurden durch Blasensprengung bzw. medikamentös eingeleitet. Eine Patientin wurde nach überstandenem Lungenödem beschwerdefrei nach Hause entlassen und 4 Wochen später(nahe dem Termin) entbunden.
In 4 Fällen trat das pulmonale Ödem postpartal innerhalb von 11 Stunden nach der Entbindung bzw. Extubation in Erscheinung. Bei 2 der Frauen hatte sich die Wehentätigkeit trotz Tokolyse auf Dauer nicht unterdrücken lassen und es kam zur spontanen Frühgeburt; bei einer Schwangeren wurde nach dem Blasensprung die Wehenhemmung abgesetzt und das Kind mit Forceps entbunden, im Fall der 4. Graviden entschloß man sich zur Sectio.
Eine Sonderstellung nimmt diejenige Patientin ein,die seit der 14.Schwangerschaftswoche fortwährend mit Betamimetika behandelt worden war. Am 5. postpartalen Tag traten klinische Symptome eines Lungenödems auf; im Röntgenbild zeigte sich eine mäßige Kardiomegalie mit Lungenstauung und im EKG eine Sinustachykardie mit zahlreichen, ventrikulären Extrasystolen und einem inkompletten Linksschenkelblock. Trotz einer zweiwöchigen Therapie mit Digitalis und Diuretika blieben ein 3.Herzton und eine Tachykardie bestehen. Am 60.postpartalen Tag, kurz vor einer geplanten Angiografie , verstarb die Patientin unvermutet. Ein Obduktionsbericht war leider nicht zu erhalten.

Von den 16 Frühgeborenen erkrankte eines mit einem Geburtsgewicht von 1030 g an RDS und verstarb 6 Tage später; ein zweites litt an einer milden Ausprägung des Atemnotsyndroms,

die es nach 5 Tagen überwunden hatte. In den meisten Kasuistiken und bei den Patientinnen der klinischen Studie werden über den Ausgang der Schwangerschaft keine Angaben gemacht.

4. Pathogenetische Aspekte der Lungenödementstehung unter Ritodrintokolyse

Verschiedene Faktoren können nach Ansicht der einzelnen Autoren ein Lungenödem unter Tokolyse auslösen.

Abramovici und Mitarbeiter (2) führen ihre Kasuistik als Beispiel dafür an, daß bei einer gesunden jungen Frau im 3. Schwangerschaftstrimenon die alleinige Anwendung eines Betasympathomimetikums zu einem Lungenödem führen kann. Die Kombination Betamimetikum und Kortikoid - eventuell in Verbindung mit einer kardialen Vorerkrankung - ist ihrer Ansicht nach keine grundsätzliche Voraussetzung für das Zustandekommen eines pulmonalen Ödems während Tokolyse.

Aufgrund ihrer Erfahrungen empfehlen die Verfasser jede Schwangere, die betamimetische Substanzen mit oder ohne Kortikosteroide erhalten soll, vor Beginn der Behandlung auf kardiale Erkrankungen hin zu untersuchen und während der Therapie sorgfältig zu überwachen.Bei dem Vorliegen einer Herz-Kreislauferkrankung ist von einer Anwendung betamimetischer Tokolytika abzuraten.

Alper und Cohen (4) erörtern anhand eines in ihrer Klinik unter Ritodrin-Dexamethasontherapie aufgetretenen Lungenödems die möglichen pathogenetisch wirksamen Faktoren. Ihrer Einschätzung nach hat das pulmonale Ödem am ehesten eine kardiogene Ursache: einerseits die vermehrte Kreislaufbelastung des Organismus in der Schwangerschaft durch Hypervolämie und Erhöhung des Herzzeitvolumens,besonders

ausgeprägt bei Mehrlingsgraviditäten, andererseits zusätzliche Anforderungen an das Herz durch ein gesteigertes Herzzeitvolumen als Folge der Ritodrinapplikation (23) und durch z.T. massive, intravenöse Flüssigkeitsgaben.
Der Schluß liegt daher nahe, daß Betasympathomimetika und Schwangerschaft in Kombination ein pulmonales Ödem hervorrufen können (90).

Weitere Eigenschaften der Betamimetika wie vermehrte ADH-Synthese und erhöhte Serum-Aldosteron- und Reninspiegel (125) sind ebenfalls in der Lage, eine Flüssigkeitsretention und damit eine Kreislaufüberlastung hervorzurufen.

Erwähnenswert scheint den Autoren auch ein möglicher kardiotoxischer Effekt des Ritodrins, obwohl sich bei ihrem Fall in dieser Hinsicht keine Anhaltspunkte fanden.

Die Beteiligung der Glukokortikoide an der Ödementstehung bleibt unklar; Alper und Cohen halten eine mineralokortikoide und damit flüssigkeitsretinierende Wirkung des Dexamethasons für unwahrscheinlich. Ebenso scheidet eine permeabilitätssteigernde Wirkung auf die Kapillarmembran als Pathomechanismus aus, da Kortikoide nachweislich den gegenteiligen Effekt besitzen.

Um das Risiko einer Lungenödementstehung unter tokolytischer Therapie zu verringern, empfehlen die Autoren verschiedene Maßnahmen:
Auswahl der Patienten unter Berücksichtigung der Kontraindikationen (kardiale Vorerkrankungen, pulmonale Hypertension, Hyperthyreose),
Beachtung von Risikofaktoren (Mehrlingsschwangerschaften, massive Flüssigkeitszufuhr, Ritodrininfusion länger als 24 Stunden, postpartale Periode),
besondere Vorsicht bei der kombinierten Anwendung von Betasympathomimetika und Kortikosteroiden; die zusätzliche Gabe

von Pharmaka mit gleichfalls ödeminduzierenden Eigenschaften wie z. B. Salicylate, ist zu vermeiden.

Die stationäre Überwachung der Patientinnen sollte neben den klinischen Symptomen die Kontrolle des Wasser-Elektrolythaushaltes, Messung des Zentralvenendruckes und in besonderen Fällen auch des Pulmonalarterien - und des Wedgedruckes umfassen.

Birch (24) beschreibt das Auftreten von präpartalen Lungenödemen bei zwei seiner Patientinnen unter einer kombinierten Ritodrin-Betamethasontherapie. Die Schwere des Krankheitsbildes máchte in jedem Fall eine intensivmedizinische Behandlung mit Intubation und Beatmung notwendig; beide Patientinnen konnten später jedoch ohne Beschwerden nach Hause entlassen werden. Über die möglichen Ursachen der pulmonalen Ödeme während ß-mimetischer Therapie macht der Autor leider keine näheren Angaben.

Blum und Belhassen (27) schildern in ihrer Kasuistik den Fall einer Schwangeren mit Gemini und vorzeitiger Wehentätigkeit, die während einer tokolytischen Behandlung mit Ritodrin in ein Lungenödem geriet. Eine nach Manifestation des pulmonalen Ödems durchgeführte echokardiographische Untersuchung erbrachte eine bis dahin nicht bekannte Mitralinsuffizienz.

Die Autoren sehen bei ihrer Patientin einen kausalen Zusammenhang zwischen dem vorliegenden kardialen Befund, der zusätzlichen ß-adrenergischen Stimulation und der daraus resultierenden hyperdynamen und hypervolämischen Kreislaufsituation.

Sie sprechen sich daher für einen vorsichtigen Einsatz betamimetischer Substanzen nach eingehender kardiologischer Voruntersuchung aus; im Fall pulmonaler Symptome sollte die Therapie abgebrochen, bei vorbestehenden kardialen Erkrankungen auf andere Tokolytika ausgewichen werden.

Elliott und Mitarbeiter (54) werten das von ihnen beschriebene Lungenödem als Ausdruck einer Flüssigkeitsretention, die durch die gemeinsame Anwendung von Betamethason und Ritodrin hervorgerufen wurde.
Zugleich weisen sie auf Ansichten anderer Autoren hin,wonach als Ursache pulmonaler Ödeme unter Fenoteroltokolyse das Vorliegen kardialer Erkrankungen, insbesondere einer obstruktiven Kardiomyopathie, anzusehen ist(96).
Diese Vermutungen und ihre eigenen Erfahrungen haben Elliott und Mitarbeiter zu der Empfehlung veranlaßt, vor Beginn einer kombinierten Betamimetikum-Kortikoidtherapie kardiale Vorerkrankungen auszuschließen und während der Tokolyse die Patientinnen im Hinblick auf eine Flüssigkeitsretention oder kardiopulmonale Symptome sorgfältig zu beobachten.

Felding und Hasselbach (59) stellten bei einer stoffwechselgesunden Schwangeren wenige Stunden nach Beginn der intravenösen Wehenhemmung mit Ritodrin eine deutliche metabolische Azidose und Hypokaliämie fest; außerdem trat am 2. Behandlungstag unerwartet eine Pneumonie auf. 48 Stunden nach Tokolysebeginn zeigte die Patientin erste Symptome einer Atemnot, die sich rasch zu einer ausgeprägten Hypoxie steigerte. Kurze Zeit später wurde die Diagnose eines massiven Lungenödems gestellt. Aufgrund der sofort eingeleiteten therapeutischen Maßnahmen besserte sich der Zustand allmählich; dennoch mußte die Patientin nach der Sectio für 2 Tage nachbeatmet werden. Am 3. postoperativen Tag schließlich fanden sich klinisch und laborchemisch Zeichen einer Lungenembolie, die gut auf eine Heparinbehandlung ansprach.
Felding und Hasselbach konnten keine hinreichende Erklärung für die Entwicklung einer Ketoazidose bei der nichtzuckerkranken Schwangeren finden; denkbar erscheint ihnen eine Verstärkung der metabolischen Nebenwirkungen der Ritodrin-Betamethasonkombination durch die bei der Aufnahme latent vorhandene Pneumonie.
Auch eine Isotopenangiographie und eine Rechtsherzkatheteruntersuchung erbrachten keine faßbaren Ergebnisse hinsicht-

lich der Ursachen des Lungenödems bzw. der postpartalen Lungenembolie. Die Autoren können sich das schwere Krankheitsbild ihrer Patientin am ehesten als multifaktorielles Geschehnis erklären: Infektion, Azidose und Hypokaliämie führen zu einer Beeinträchtigung der kardialen Funktion und verstärken somit die hämodynamischen Nebenwirkungen der Betamimetikum-Kortikoidkombination, die darüber hinaus noch flüssigkeitsretinierende Eigenschaften besitzt.

Gleicher und Mitarbeiter (65) beschreiben in ihrer Kasuistik das Auftreten eines pulmonalen Ödems bei einer Schwangeren mit mäßig ausgeprägter EPH-Gestose und Gemini-Gravidität. Die Patientin hatte lediglich Ritodrin i.v. und p.o. zur Wehenhemmung erhalten, jedoch keine Glukokortikoide.

Die Verfasser halten es für denkbar, daß die im Rahmen der EPH-Gestose bestehende hyperdyname Kreislaufsituation (20) zur Entwicklung einer kongestiven Herzinsuffizienz beiträgt, selbst wenn die betamimetische Therapie nicht mit zusätzlichen prädisponierenden Faktoren wie Salzlösungen oder Kortikosteroiden verbunden ist.

Mit ihrer Veröffentlichung wollen Gleicher und Mitarbeiter darauf aufmerksam machen, daß auch in Fällen mit schwach ausgeprägter Gestosesymptomatik die wehenhemmende Behandlung mit betaadrenergen Substanzen zu einer Herzinsuffizienz führen kann.

Milliez und Mitarbeiter (112) berichten in ihrer Publikation über eine Patientin, die seit der 14. Schwangerschaftswoche mit Betamimetika behandelt wurde, 5 Tage nach der Entbindung eine Kardiomegalie und ein pulmonales Ödem entwickelte und plötzlich am 60. postpartalen Tag verstarb.

Eine für diesen fatalen Verlauf in Frage kommende Ursache sind nach Ansicht von Milliez und Mitarbeitern die Betamimetika, deren kardiotoxische Effekte tierexperimentell (105)

und in der menschlichen Gewebekultur (171) eindrücklich nachgewiesen wurden. Zudem findet sich beim Menschen eine bemerkenswerte Parallele in Form der sogenannten "adrenergen Myokarditis" des Phäochromocytomkranken, die als Kardiomyopathie mit Lungenödem und Kreislaufkollaps einhergehen kann (166). Insofern erscheint es denkbar, daß die Betamimetika in Überdosen zu einer Herzinsuffizienz führen können.

Andererseits erinnern die Autoren daran, daß Schwangerschaft und Wochenbett mit ihren physiologischen Herzkreislaufbelastungen bekanntermaßen in der Lage sind bei Patienten mit präexistenten, kardiovaskulären Erkrankungen die Entstehung einer Herzinsuffizienz zu beschleunigen. Hinzu kommt, daß die Tokolytika trotz ihrer $ß_2$-Selektivität positiv inotrope und chronotrope Wirkungen entfalten, die wiederum eine vermehrte mütterliche Herzarbeit bedingen, und daß sie, wie erst kürzlich nachgewiesen, über eine Wasser- und Elektrolytretention zu einer Hypervolämie führen (73). Ein Zusammentreffen mehrerer solcher Faktoren könnte nach Meinung von Milliez und Mitarbeitern bei vorbestehenden Kardiopathien durchaus eine Dekompensation herbeiführen. Die fehlende Autopsie erlaubt es ihnen in diesem Fall jedoch nicht, eindeutige Schlußfolgerungen zu ziehen.

Unklar bleibt auch die Rolle der Glukokortikoide. Nach der Veröffentlichung von Elliott und Mitarbeitern (55) über das Auftreten eines Lungenödems während der tokolytischen Behandlung mit Magnesiumsulfat und Betamethason ist die Vorstellung, daß Kortikoide mögliche toxische Effekte der Betamimetika verstärken, kaum mehr haltbar. Milliez und Mitarbeiter weisen außerdem darauf hin, daß Kortikosteroide seit Jahren in großem Umfang zur fetalen Lungenreifung eingesetzt werden, bisher ohne offensichtliche mütterliche Nebenwirkungen (147).

Obwohl keine gesicherten Hinweise für toxische Effekte der Betamimetika vorliegen, raten die Autoren zu besonderer Vorsicht bei der Anwendung dieser Pharmaka. Nach ihrer Empfeh-

lung sollten vorbestehende Herzerkrankungen ausgeschlossen, regelmäßig Kalium- und Calciumserumspiegel bestimmt und routinemäßig ein EKG abgeleitet werden. Ebenso sollte vor Entlassung aus dem Krankenhaus eine gründliche klinische Untersuchung mit Röntgenaufnahme des Thorax, EKG und, wenn möglich, einer Sonographie erfolgen.

Niebuhr-Jorgensen (119) veröffentlichte den Fall einer jungen, gesunden Schwangeren mit Gemini, die am dritten Behandlungstag mit Ritodrin in ein fulminantes Lungenödem geriet. Nachdem der Patientin am ersten Tag relativ große Flüssigkeitsmengen infundiert worden waren, zeigten die Hämoglobin- und Hämatokritwerte an den darauffolgenden Tagen einen deutlichen Abfall, während die Elektrolyte fast gleichbleibend an der unteren Normgrenze lagen. Der Autor deutet dies als Flüssigkeitsretention im intravaskulären Bereich ohne Störungen im Elektrolythaushalt.

Bei einer retrospektiven Durchsicht von Patientenakten des vergangenen Jahres entdeckte er - mit einer Ausnahme - bei allen ritodrinbehandelten Schwangeren ein umschriebenes Absinken des Hämoglobinspiegels; in zwei Fällen mit Gemini-Graviditäten war der Hb-Abfall neben anderen Symptomen der Hämodilution besonders deutlich. Ganz offensichtlich war das Ausmaß der serologischen Veränderungen durch die Ritodrindosierung bedingt, da sie bei hohen Dosen am ausgeprägtesten in Erscheinung traten. Ferner schienen ein Therapiebeginn am Ende des 2. Trimenons sowie eine zusätzliche Kortikosteroidbehandlung den Abfall der Hämoglobinkonzentration zu steigern.

Niebuhr-Jorgensen weist auf verschiedene Risikofaktoren hin, die nach seiner Meinung bei Patienten mit einer Ritodrin-Betamethasonbehandlung ein Lungenödem - höchstwahrscheinlich im Gefolge einer Hämodilution - verursachen können. Hierzu zählen: mütterlicherseits Herz-Kreislauferkrankungen, insbesondere Hypertonie, Thyreotoxikose; seitens der Schwangerschaft Mehrlinge und EPH-Gestose; therapeutischerseits Rito-

drindosierung, Behandlungszeitpunkt im Verhältnis zum Schwangerschaftsstadium und kombinierte Ritodrin-Betamethasonbehandlung.
Der Verfasser empfiehlt vor Behandlungsbeginn die sorgfältige Erhebung der Anamnese, die Ableitung eines EKGs und die Bestimmung verschiedener Laborparameter wie Blutbild, Elektrolyte und Blutzucker. Eine regelmäßige Kontrolle dieser Werte ist ebenso angebracht wie die Überwachung und Beschränkung der zugeführten Elektrolyte.

Die Publikation von Philipsen und Mitarbeitern (125) hat keinen Fallbericht zum Gegenstand, vielmehr handelt es sich um die Ergebnisse einer prospektiven, randomisierten Studie an 25 Schwangeren. Untersucht wurden die Auswirkungen der tokolytischen Behandlung mit Ritodrin in isotoner Zucker- bzw. Kochsalzträgerlösung auf den Wasser-und Elektrolythaushalt und die Rolle der gleichzeitig applizierten Glukokortikoide bei der Entstehung pulmonaler Ödeme.

Die Autoren fanden eine signifikante Vermehrung des Plasmavolumens, ersichtlich aus einem Abfall der Hämoglobin-,Hämatokrit- und Albuminwerte, wobei das Ausmaß der Veränderungen von der verabreichten Ritodrinmenge direkt abhängig war. Die Plasmaspiegel an Renin und Aldosteron stiegen unter der Ritodrinbehandlung ebenfalls signifikant an, während sich bei Natrium, Calcium, Kreatinin, Harnstoff, Harnsäure, Östriol und Progesteron keine statistisch verwertbaren Konzentrationsänderungen ergaben.
Alle 12 Patientinnen, denen Ritodrin in isotoner Kochsalzlösung als Trägersubstanz infundiert wurde, wiesen eine Flüssigkeitsretention mit positiver Bilanz auf; 7 von ihnen entwickelten Symptome einer Lungenstauung nach einer durchschnittlichen Behandlungsdauer von 24,5 Stunden.

In ihrer Diskussion der möglichen Pathomechanismen führen Philipsen und Mitarbeiter an, daß verschiedene hämodynamische und hormonelle Faktoren (gesteigerte Nierendurchblutung, Östrogene, Progesteron, Aldosteron) den Wasser-und Elektro-

lythaushalt in der Gravidität beeinflußen und als Ergebnis eine positive Natrium- und Wasserbilanz hervorrufen.
Hinzu kommen die bekannten Nebenwirkungen des Betamimetikums Ritodrin, das die Urinausscheidung über eine Stimulierung des Antidiuretischen Hormons zu drosseln vermag(145) und gleichzeitig eine Erhöhung der Serumkonzentrationen an Renin und Aldosteron bewirken kann (98).
Resultat all dieser Hormonänderungen ist eine statistisch eindeutige Zunahme des Plasmavolumens.
Wird dem graviden Organismus zu Beginn des 3.Trimenons isotone Kochsalzlösung zugeführt, reagiert er darauf mit einer weiteren Expansion des Plasmavolumens; bei einer gleichzeitigen Infusion von Ritodrin und Kochsalzlösung ist er jedoch nicht in der Lage, diese Volumenzunahme durch eine vermehrte Ausscheidung zu kompensieren, da die Ritodrinwirkungen dies verhindern. Eine Lungenstauung oder ein Lungenödem könnten nach Meinung von Philipsen und Mitarbeitern die Folge sein.
Die in 12 Fällen gleichzeitig verabreichten Glukokortikoide weisen ebenfalls natriumretinierende Eigenschaften auf,spielen aber für die Untersucher in dieser Studie pathogenetisch keine Rolle.
Aufgrund ihrer Untersuchungsergebnisse empfehlen die Autoren, Ritodrin nicht mit Kochsalzlösung als Trägersubstanz zu verwenden, das Tokolytikum möglichst niedrig zu dosieren, die intravenöse Flüssigkeitsgabe einzuschränken und die Patienten klinisch zu überwachen.

Pou-Martinez und Mitarbeiter (128) beobachteten bei einer mit Ritodrin und Betamethason behandelten Patientin das Auftreten eines Lungenödems wenige Stunden nach der Entbindung. Kardiale Faktoren ließen sich als Ursache der pulmonalen Komplikation nicht feststellen; einen echokardiographisch diagnostizierten Mitralklappenprolaps werteten die Autoren als Zufallsbefund.
Vielmehr gelangen Pou-Martinez und Mitarbeiter zu der Ansicht, daß es sich um eine direkte, permeabilitätssteigernde Wirkung des Ritodrins, des Glukokortikoids oder beider Pharmaka an der pulmonalen Membran handeln müsse.
Außerdem weisen sie auf die Möglichkeit hin, daß durch die

lumbale Periduralanästhesie, die die Patientin zur Entbindung erhalten hatte, ein venöses Pooling hervorgerufen wurde, dessen plötzlicher Rückstrom bei Abklingen der Anästhesie ein pulmonales Ödem verursachen könnte.

Reichman und Goldman (130) beschreiben in ihrer Publikation das präpartal auftretende Lungenödem bei einer Schwangeren mit Gemini, die zudem an einem bisher nicht bekannten Mitralvitium litt.
In ihrer Diskussion weisen die Verfasser darauf hin, daß eine Schwangerschaft als solche eine erhöhte Beanspruchung des mütterlichen Kreislaufs darstellt (35).Daneben haben Untersuchungen anderer Autoren ergeben, daß das zur medikamentösen Wehenhemmung eingesetzte Ritodrin eine Steigerung der Herzfrequenz und des Herzzeitvolumens verursacht (23).
Für Reichman und Goldman liegt daher die Erklärung nahe, daß die Patientin mit ihrem leichten Klappenfehler den physiologischen Anforderungen der Schwangerschaft - in diesem Fall gar von Zwillingen - gewachsen war, durch die Ritodrininfusion mit ihren zusätzlichen kardiovaskulären Belastungen jedoch überfordert wurde und ins Lungenödem geriet.
Der Anteil des zur fetalen Lungenreifung applizierten Betamethasons am pathogenetischen Geschehen bleibt unklar, zumal den Glukokortikoiden eine hemmende Wirkung auf die Kapillarpermeabilität zugeschrieben wird.
Reichman und Goldman schlagen vor, alle für eine Tokolyse vorgesehenen Patientinnen sorgfältig auf kardiale Erkrankungen hin zu untersuchen, routinemäßig ein EKG abzuleiten und bei Verdacht auf einen Herzklappenfehler andere, wehenhemmende Pharmaka wie Alkohol oder Prostaglandinsynthesehemmer einzusetzen.

Semchyshyn und Mitarbeiter (146) berichten über 3 Patientinnen, die im Rahmen einer medikamentösen Wehenhemmung ein pulmonales Ödem entwickelten.
Als Tokolytikum diente zweimal Isoxsuprin und einmal Ritodrin; jeder Schwangeren wurde außerdem intravenöses Hydrocortison zur Stimulation der fetalen Lungenreife verabreicht.

Da alle Patientinnen mit mehreren Medikamenten (Magnesiumsulfat, Hydrocortison, Ritodrin bzw. Isoxsuprin) und Erythrozytenkonzentraten behandelt worden sind, halten es die Autoren für nicht möglich, einen einzelnen Bestandteil der Therapie als ursächlichen Faktor herauszugreifen.
Zwar sind verschiedene Pathomechanismen denkbar:
eine Erhöhung des kolloidosmotischen Drucks und Mobilisierung extravasaler Flüssigkeit durch die Gabe von Erythrozytenkonzentraten;
eine Natrium- und Wasserretention, hervorgerufen durch Kortikosteroide;
eine pulmonale Stase und ein erniedrigter pulmonaler Gefäßwiderstand aufgrund von Eigenschaften der Betamimetika oder ein adrenalinähnlicher Effekt des Ritodrins bei der Ödementstehung.

Die naheliegendste Erklärung ist für Semchyshyn und Mitarbeiter jedoch das Zusammentreffen von Medikamentenwirkungen mit einer massiven intravenösen Flüssigkeitsbelastung und ein daraus resultierendes kardiales Versagen und Lungenödem.

Angesichts ihrer Erfahrungen raten die Verfasser zu einer entsprechenden Auswahl der Patienten, mehrfachen körperlichen Untersuchungen und Kontrollen der Laborwerte, des Wasserhaushaltes und des Gewichts. Außerdem empfiehlt sich die Ableitung eines EKGs und eine kontinuierliche Überwachung des Feten.

Tinga und Aarnoudse (161) sehen bei dem von ihnen veröffentlichten Fall einen ursächlichen Zusammenhang zwischen einer (unbemerkt gebliebenen) Flüssigkeitsretention und der Entwicklung des postpartalen Lungenödems.
Dabei lasten sie die Wasser- und Natriumretention eher dem Kortikosteroid oder dem zusätzlich applizierten Prostaglandinsynthesehemmer an als dem Betamimetikum.

Als Maßnahmen zur Vermeidung derartiger Komplikationen empfehlen Tinga und Aarnoudse die Überwachung der Patientinnen hinsichtlich ihres Flüssigkeitshaushaltes und des Auftretens kardiovaskulärer Symptome.

Wheeler und Mitarbeiter (174) führten bei zwei Patientinnen, die unter Ritodrin ein pulmonales Ödem entwickelten, ein invasives kardiovaskuläres Monitoring durch.

Die mit Hilfe eines Pulmonaliskatheters gewonnenen hämodynamischen Parameter zeigten, daß weder eine Tachykardie noch eine Herzinsuffizienz, Flüssigkeitsüberladung oder pulmonale Hypertonie als Ursachen des Lungenödems in Frage kommen.

Dagegen erscheint den Verfassern die Möglichkeit einer gesteigerten Membranpermeabilität oder eines verminderten pulmonalen Lymphtransportes eher wahrscheinlich. Als Präventivmaßnahmen empfehlen die Autoren: Bestimmung der arteriellen Blutgase und der forcierten Vitalkapazität vor Beginn einer betamimetischen Tokolyse; engmaschige Überwachung mit wiederholten Blutgasanalysen und Röntgen des Thorax bei Atembeschwerden; Absetzen der Tokolyse, Applikation eines Pulmonalis- und Radialiskatheters und - entsprechend der jeweiligen Situation - Intubation und Beatmung bei Manifestation eines Lungenödems.

III. Salbutamol

1. Allgemeines

Die chemische Strukturformel des Salbutamols hat folgendes Aussehen:

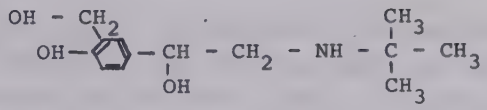

Abb.3 Salbutamol

Salbutamol ist eine sympathomimetisch wirkende Substanz mit überwiegender Stimulation ß-adrenerger Rezeptoren (133). Der relaxierende Effekt an der glatten Muskulatur und die im Tierversuch nachgewiesene hohe Selektivität des Salbutamols für ß-adrenerge Rezeptoren im Bronchialmuskel (30) führten zu seiner klinischen Anwendung als Bronchodilatator (41, 120, 133).
Eine Stimulation kardialer $ß_1$-Rezeptoren ist zwar vorhanden, jedoch geringer ausgeprägt als bei früher verwandten Adrenergika (133).

Salbutamol dient in vielen Applikationsformen (parenteral, enteral und als Aerosol) zur Behandlung von Atemwegserkrankungen wie Asthma bronchiale, akute Bronchospasmen, Status asthmaticus und chronische Bronchitis (133).

2. Tokolyse

Ein Bericht über Orciprenalin als Wehenhemmer (13) lenkte die Aufmerksamkeit von Liggins und Vaughan (102) auf Betaadrenergika. Ihre Wahl fiel auf Salbutamol, ein kurz zuvor entwickeltes Betamimetikum, dessen Wirkungen als Bronchodilatator bereits ausführlich untersucht worden waren (30, 92, 120).
Die Ergebnisse ihrer klinischen Studie erbrachten eine sichere und effektive Hemmung der vorzeitigen Wehentätigkeit für mehrere Tage durch Salbutamol.

Andere Autoren bestätigten die tokolytische Wirksamkeit des Salbutamols (52, 93, 140). Alle Untersuchungen - einschließlich derjenigen von Liggins und Vaughan - wurden jedoch ohne Placebo-Kontrollgruppen durchgeführt.

Die medikamentöse Wehenhemmung wird in der Regel als Dauertropfinfusion begonnen und nach Sistieren der Uteruskontraktionen mit einer reduzierten Erhaltungsdosis oder peroral fortgesetzt.
Die Effizienz der Tokolyse ist bei einem geschlossenen Muttermund am größten (52, 102). Eine bereits gesprungene Fruchtblase hatte auf eine angestrebte Geburtsverzögerung von mehr als 24 Stunden keinen nachteiligen Einfluß (102).

Bekannte Nebenwirkungen des Salbutamols sind: mütterliche Tachykardie, unveränderter systolischer und abfallender diastolischer Blutdruck, Herzklopfen.
Außerdem wurden ein feinschlägiger Tremor, Muskelkrämpfe, Kopfschmerzen, Angstgefühl, Schweißausbrüche, Übelkeit und Erbrechen beschrieben (52, 93, 102, 127, 133).
Nach längerer Anwendung kann es zur Ausbildung einer Tachyphylaxie kommen (102, 133).
An Auswirkungen auf den Feten wurden Tachykardie und "fetal distress" beobachtet (93, 102, 127).
Metabolische Veränderungen im mütterlichen Blut umfassen einen Anstieg der Glukose, des Insulins, der freien Fettsäuren und des Laktats (127, 133, 157, 159), einen Abfall des Kaliums (127, 133, 159) und eine Ketoazidose bei Diabetikerinnen (101, 160).
Im fetalen Blut fand sich sowohl eine milde Hyperglykämie als auch eine reaktive Hypoglykämie (127).

Als Kontraindikationen für die Salbutamolanwendung gelten kardiale Erkrankungen (93, 102, 127), starke genitale Blutungen (127), Amnionitis (93, 102, 127) und sonstige schwere mütterliche Erkrankungen (127).
Vorsicht ist bei Patienten mit Diabetes mellitus und Hyperthyreose geboten (127, 133).

3. Lungenödemvorkommen bei Salbutamoltokolyse

In der nachfolgenden Tabelle IV ist der einzige ausführlich dokumentierte Fall eines Lungenödems unter Salbutamoltokolyse dargestellt.

Tabelle IV Lungenödemfälle unter Salbutamoltokolyse

	SSW/ Alter/ Grav./ Par.)+	Salbutamol-dosierung	Zusatztherapie	Begleitumstände	Zeitpunkt des Auftretens	Verlauf	Literatur
1)	30.SSW 27j. Grav.II	20 ug/min Infusion 56 Std. lang	Betamethason i.m. 2 x 12 mg Ergometrin i.v. 0,5 mg Flüssigkeitszufuhr in den 24 Std.vor der Sectio: 3000 ml Ausfuhr:3500 ml	Bei Aufnahme Fieber,Husten, purulentes Sputum Gemini Sectio wegen Beckenendlage	postpartal 2 Std. nach der Sectio	Ödembehandlung zuerst mit O_2, Diuretika, dann Intubation, Beatmung, Intensivtherapie mit Bluttransfusion, Kortikoiden, Heparin, Antibiotika. Merkliche Besserung der klinischen Symptome innerhalb von 12 Stunden	Davies, A. E. und Robertson, M. J. S. (50)
2-5)		4 Fälle von Lungenödemen unter Salbutamoltokolyse ohne nähere Angaben erwähnt					Pincus, R. (127)

)+ SSW = Schwangerschaftswoche, Grav. = Gravidität, Par. = Parität

4. Pathogenetische Aspekte der Lungenödementstehung unter Salbutamoltokolyse

Davies und Robertson (50) berichten über eine 27jährige Patientin mit Gemini, die in der 30. Schwangerschaftswoche wegen Frühgeburtsbestrebungen aufgenommen wurde und zu diesem Zeitpunkt an Husten mit eitrigem Sputum und Fieber erkrankt war.
Nach einer 56stündigen Tokolyse mit intravenösem Salbutamol und zweimaliger Betamethasongabe zur fetalen Lungenreifung wurde wegen Beckenendlage beider Zwillinge eine Sectio durchgeführt. 2 Stunden nach der Operation befand sich die Patientin in einem Kollapszustand und offensichtlichen Lungenödem. Nach intensivmedizinischen Maßnahmen (Intubation, Beatmung, Gabe von Heparin, Kortikosteroiden, Antibiotika und Bluttransfusionen) besserte sich der Zustand der Erkrankten rasch und sie erholte sich vollständig.

Bei der Suche nach möglichen Ursachen fanden die Autoren keinerlei Anhaltspunkte für das Vorliegen einer kardialen Erkrankung, Fruchtwasserembolie, Septikämie, Übertransfusion oder eines Mendelson-Syndroms.
Dagegen stellen sie eine Beteiligung der vor und nach der Entbindung verabreichten Pharmaka am Krankheitsgeschehen zur Diskussion.
Die Patientin hatte 45 Minuten nach Beendigung der Salbutamolinfusion Ergometrin 0,5 mg i.v. erhalten. Ergometrin bewirkt im Experiment eine arterielle und venöse Vasokonstriktion und einen Druckanstieg in beiden Gefäßsystemen (87). Dieser vermehrte periphere Widerstand könnte nach den Vorstellungen einer britischen Untersuchergruppe bei einem bestimmten Patientenkreis klinische Bedeutung erlangen (113), ausgehend von folgenden pathogenetischen Überlegungen:
unter der Wehentätigkeit vergrößert sich das zirkulierende Blutvolumen als Folge der Uteruskontraktionen im Sinne einer "Autotransfusion". Eine durch Ergometrin verursachte Gefäßkonstriktion führt zu einer Verringerung des vaskulären Kompartments und damit zu einer relativen Zunahme der bereits bestehenden Hypervolämie.

Für Davies und Robertson liegt somit der Schluß nahe, daß ein Zusammentreffen verschiedener Faktoren wie das vermehrte zirkulierende Blutvolumen in der Schwangerschaft, die physiologische "Autotransfusion" durch die Gebärmutterkontraktionen, das gesteigerte Kreislaufvolumen als Folge der betamimetischen Vasodilatation und die Salz- und Wasserretention durch Kortikoide gemeinsam mit der ergometrinbedingten Verminderung des Gefäßbettes die Entwicklung eines pulmonalen Ödems durchaus begünstigen kann.

Pincus (127) faßt in seiner Publikation die Ergebnisse von 14 klinischen Studien zusammen, die in den siebziger Jahren in Australien durchgeführt wurden, um die Sicherheit und Wirksamkeit des Salbutamols in der Therapie der vorzeitigen Wehentätigkeit genauer beurteilen zu können.

Der Verfasser berichtet, daß von 563 an den Untersuchungen teilnehmenden Patientinnen 4 ein pulmonales Ödem entwickelten. Mit Ausnahme des allgemeinen Hinweises, daß alle 4 Schwangeren Glukokortikoide erhalten hätten, sind nähere Angaben hinsichtlich der exakten Betamimetikadosierung, Tokolysedauer, Begleitmedikation und etwaiger Vorerkrankungen leider nicht zu finden.

IV. Terbutalin

1. Allgemeines

Die chemische Strukturformel des Terbutalins hat folgendes Aussehen:

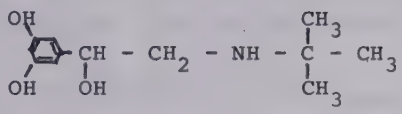

Abb.4 Terbutalin

Terbutalin ist ein Wirkstoff aus der Klasse der Sympathomimetika mit einer überwiegenden Stimulation $ß_2$-adrenerger Rezeptoren (124).
Dies führt zu einer Relaxation der glatten Muskulatur im Tracheobronchialbereich; die Wirkungen auf kardiale $ß_1$-Rezeptoren sind dagegen geringer ausgeprägt.

Terbutalin findet parenteral, enteral und als Aerosol klinische Anwendung bei der Behandlung von obstruktiven Lungenerkrankungen wie Asthma bronchiale, chronische Bronchitis und schwere Bronchospasmen, außerdem bei der obstruktiven Bronchitis im Kindesalter (133).

2. Tokolyse

Untersuchungen in vitro (6) und in vivo an nicht schwangeren Frauen (5) erbrachten eine wirksame Hemmung der Uteruskontraktilität durch Terbutalin. Ebenso unterdrückte Terbutalin bei Schwangeren am Termin spontane und durch Oxytocin gesteigerte Wehen, selbst bei weit fortgeschrittener Zervixdilatation (7, 8).
Seine Wirksamkeit in der Therapie der vorzeitigen Wehentätigkeit wurde 1976 in einer -zahlenmäßig kleinen- Doppelblindstudie (84) und später in einer umfangreicheren, jedoch nicht kontrollierten Arbeit nachgewiesen (168).

Bekannte Nebenwirkungen des Terbutalins sind mütterliche und fetale Tachykardie, Palpitationen, Tremor, Kopfschmerzen, Benommenheit, Nausea und Erbrechen (84, 133, 168).
Seine Effekte auf den Stoffwechsel entsprechen denen bei Anwendung anderer betamimetischer Tokolytika.

Kontraindikationen für eine Terbutalintherapie stellen dar: kardiale Vorerkrankungen, insbesondere idiopathische hypertrophe Subaortenstenose, desweiteren Myokardinfarkt, Tachyarrhythmien, Thyreotoxikose, starke vaginale Blutungen und EPH-Gestose (133).
Als relative Gegenanzeigen gelten ein instabiler Diabetes mellitus, ein nicht eingestellter Hypertonus und ein bereits mit Betamimetika behandeltes Asthma (85, 167).

3. Lungenödemvorkommen bei Terbutalintokolyse

In Tabelle V finden sich die bisher veröffentlichten Kasuistiken über Lungenödeme unter Terbutalintherapie.

Tabelle V Lungenödemfälle unter Terbutalintokolyse

	SSW/ Alter/ Grav./ Par.)+	Terbutalin-dosierung	Zusatztherapie	Begleitumstände	Zeitpunkt des Auftretens	Verlauf	Literatur
1)	30.SSW 25j. Grav.I Para 0	10-25 ug/min Infusion etwa 68 Std. lang	Dexamethason i.m. 20 mg in 2 Tagen Terbutalin p.o. 2,5 mg am 3.Tag Dextrose 5%-Inf. etwa 80-120 ml/h		präpartal etwa 60 Std.nach Tokolyse-beginn	Anfangs Oberkörper-hochlagerung, eingeschränkte Flüssigkeitszufuhr;da keine Besserung Absetzen der Tokolyse, O_2, Pulmonaliskatheter. Rasche klinische Besserung. Spontane Frühgeburt	Benedetti, T.J. et al (19)
2)	29.SSW 25j. Grav.I Para 0	250 ug s.c. 12stdl.	Betamethason i.m. 24 mg in 24 Std. Magnesiumsulfat i.v. 4 g als Bolus dann 1 g/h als Infusion Cephalotin,Gentamycin Flüssigkeitszuf.: 100 ml/h	Fieber um 38,3°C Amnionitis Nachkurettage in Narkose	postpartal 80 Minuten nach der Entbindung	O_2-Gabe, komplette Remission nach 12 Stunden. Spontane Frühgeburt	Benedetti, T.J. et al (19)
3)	28.SSW 40j. Grav.III Para II	250 ug s.c. 12 Dosen in 60 Std.	Betamethason i.m. 24 mg in 24 Std. Ampicillin, Gentamycin Flüssigkeitszuf.: etwa 75-250 ml/h	Rheumatisches Fieber in der Anamnese Fieber bis 38,5°C Amnionitis Gemini Sectio in PDA	präpartal während der Einleitung der PDA	O_2-Gabe, Flüssigkeitsbeschränkung, rascher Ödemrückgang innerhalb von 12 Stunden. Frühgeburt	Benedetti, T.J. et al (19)

)+ SSW = Schwangerschaftswoche, Grav. = Gravidität, Par. = Parität

Tabelle Va

Lungenödemfälle unter Terbutalintokolyse

	SSW/ Alter/ Grav/ Par.	Terbutalin-dosierung	Zusatztherapie	Begleitumstände	Zeitpunkt des Auftretens	Verlauf	Literatur
4)	33. SSW 22j. Grav.IV Para II	250 ug s.c. 3stdl.	Betamethason i.m. 24 mg in 24 Std.		keine Angaben	keine Angaben	Brodey, P. A. et al (32)
5)	30. SSW 36j. Grav.II Para II -	250 ug i.v. 24stdl. 2 Dosen,dann 250 ug s.c. 1 Dosis	Betamethason i.m. 24 mg in 24 Std. Magnesiumsulfat i.v. 2 g, dann 1 g/h	Gemini	keine Angaben	keine Angaben	Brodey, P. A. et al (32)
6)	29. SSW 35j. Grav.II Para I	125 ug oder 250 ug s.c. 2 - 3stdl. 87 Std. lang	Betamethason i.m. 24 mg in 24 Std.	Plötzlich auftretende Temperatur von 38,4°C	keine Angaben	keine Angaben	Brodey, P. A. et al (32)
7)	32. SSW 24j. Grav.I Para I	250 ug s.c. 4stdl.	Betamethason i.m. 24 mg in 24 Std.	Gemini	keine Angaben	keine Angaben	Brodey, P. A. et al (32)
8)	34. SSW 21j. Grav.II Para I	12 ug/min Infusion etwa 60 Std. lang, dann 250 ug s.c.	Hydrocortison i.v. 500 mg 12stdl. 4 Dosen	Aktiver Herpes genitalis,aus diesem Grund Sectio	präpartal am 4.Behandlungstag	Absetzen der Tokolyse O_2-Gabe, Diuretika, Digitalis, Aminophyllin,Morphin und Heparin.Darunter klinische Besserung, Diurese von fast 7 l. Frühgeburt	Jacobs, M. M. et al (85)

Tabelle Vb

Lungenödemfälle unter Terbutalintokolyse

	SSW/ Alter/ Grav./ Par.	Terbutalin-dosierung	Zusatztherapie	Begleitumstände	Zeitpunkt des Auftretens	Verlauf	Literatur
9)	27. SSW 23j. Grav.V Para IV	250 ug s.c. 3stdl. 24 Std. lang dann reduzierte s.c. Dosis ohne genaue Angabe etwa 36 Std. lang	Hydrocortison i.v. 500 mg/6stdl. 8 Dosen Hydroxyprogesteron. Positive Flüssigkeitsbilanz von mehr als 7 l in den 60 Std. vor Entbindung	Anamnestisch Frühgeburtsbestrebungen	postpartal 4 Std. nach der Entbindung	Behandlung mit O_2, Diuretika und Flüssigkeitsbeschränkung; darunter rasche Ödembesserung. Frühgeburt trotz Tokolyse	Jacobs, M. M. et al (85)
10)	32. SSW 16j. Grav.I Para 0	8 ug/min Infusion etwa 72 Std. lang	Dexamethason i.m. 12 mg/12stdl. 4 Dosen. Positive Flüssigkeitsbilanz von mehr als 5 l in den 72 Std. vor Entbindung		präpartal etwa 72 Std. nach Tokolysebeginn	Absetzen der Tokolyse, Diuretikagabe und Flüssigkeitsbeschränkung. Diurese von 4 l und rasche klinische Besserung. Einen Tag später erneute Tokolyse mit s.c. Terbutalin und Flüssigkeitsrestriktion. Frühgeburt in der 35. SSW	Jacobs, M. M. et al (85)

Tabelle Vc

Lungenödemfälle unter Terbutalintokolyse

	SSW/ Alter/ Grav./ Par.	Terbutalin-dosierung	Zusatztherapie	Begleitumstände	Zeitpunkt des Auftretens	Verlauf	Literatur
11)	35. SSW 22j. Grav.IV Para III	8 ug/min Infusion 24 Std. lang	Carbenicillin	Harnwegsinfekt systolisches Austreibungsgeräusch	präpartal 24 Std. nach Tokolysebeginn	Bei Auftritt von Brustschmerzen und Kurzatmigkeit Umsetzen der Tokolyse auf $MgSO_4$ iv.; keine Besserung; Diuretikumgabe mit nachfolgender Ausscheidung von 3 l. Absetzen des $MgSO_4$, stattdessen Isoxsuprin p.o., zuletzt (4 Tage n. Aufnahme) erneut Terbutalin s.c. 250 ug/ 3stdl. und Flüssigkeitsrestriktion. Spontangeburt in der 40. SSW	Jacobs, M. M. et al (85)
12)	32. SSW 26j. Grav.II Para III	10 - 20 ug/min Infusion 40 Std. lang	Flüssigkeitszufuhr: 2650 ml Ausfuhr: 1700 ml	Heroinsucht Hb-Abfall unter Tokolyse (von 12,2 auf 11 g%)	präpartal 40 Std. nach Tokolysebeginn	Absetzen der Terbutalininfusion, Gabe von O_2 und Diuretika, darunter Besserung der klinischen Symptome in 4 - 6 Std.	Katz, M. et al (90)
13)	34. SSW 18j. Grav.III Para I	20 - 30 ug/min Infusion 38 Std. lang	Flüssigkeitszufuhr: 5360 ml Ausfuhr: 3200 ml	Gemini Hb-Abfall unter Tokolyse (v. 10,2 auf 8,4 g%)	präpartal 38 Std. nach Tokolysebeginn	Behandlung und Verlauf wie bei 12)	Katz, M. et al (90)

Tabelle Vd

Lungenödemfälle unter Terbutalintokolyse

	SSW/ Alter/ Grav./ Par.	Terbutalin-dosierung	Zusatztherapie	Begleitumstände	Zeitpunkt des Auftretens	Verlauf	Literatur
14)	32. SSW 22j. Grav.I Para O	10 - 15 ug/min Infusion 32 Std. lang	Flüssigkeits-zufuhr: 4000 ml Ausfuhr: 2865 ml	Gemini Hb-Abfall unter Tokolyse (v. 9,9 auf 8,4 g%)	präpartal 32 Std. nach Tokolysebeginn	Behandlung und Verlauf wie bei 12)	Katz, M. et al (90)
15)	30. SSW 17j. Grav.I Para O	10 - 20 ug/min Infusion 25 Std. lang	Betamethason i.m. 2 x 12 mg Flüssigkeits-zufuhr: 2375 ml Ausfuhr: 1725 ml		präpartal 25 Std. nach Tokolysebeginn	Behandlung und Verlauf wie bei 12)	Katz, M. et al (90)
16)	30. SSW 17j. Grav.I Para O	15 - 25 ug/min Infusion 48 Std. lang	Betamethason i.m. 2 x 12 mg Flüssigkeits-zufuhr: 3600 ml Ausfuhr: 2650 ml	Gemini Hb-Abfall unter Tokolyse (v. 11,4 auf 10,3 g%)	postpartal 6 Std. nach der Entbindung 8 Std. nach Tokolyse-ende	Behandlung und Verlauf wie bei 12)	Katz, M. et al (90)
17)	29. SSW 31j. Grav.II Para O	10 - 20 ug/min Infusion 46 Std. lang	Betamethason i.m. 2 x 12 mg Flüssigkeits-zufuhr: 3200 ml Ausfuhr: 2400 ml	Hb-Abfall unter Tokolyse (v. 11,6 auf 10,4 g%)	präpartal 46 Std. nach Tokolysebeginn	Behandlung und Verlauf wie bei 12)	Katz, M. et al (90)

Tabelle Ve

Lungenödemfälle unter Terbutalintokolyse

	SSW/ Alter/ Grav./ Par.	Terbutalin-dosierung	Zusatztherapie	Begleitumstände	Zeitpunkt des Auftretens	Verlauf	Literatur
18)	34. SSW 24j. Grav.III Para II	15 - 25 ug/min Infusion 42 Std. lang	Betamethason i.m. 2 x 12 mg Flüssigkeitszufuhr: 3870 ml Ausfuhr: 2975 ml	Gemini	präpartal 42 Std. nach Tokolysebeginn	Behandlung und Verlauf wie bei 12)	Katz, M. et al (90)
19-20)	2 weitere Fälle von Lungenödemen unter Terbutalintokolyse ohne Glukokortikoidgabe erwähnt						Katz, M. und R. C. Creasy (89)
21)	24. SSW 24j. Grav.III Para O	0,25 mg i.v. 2 x als Bolus	Intubationsnarkose (Thiopental, Succinylcholin, Fentanyl, N_2O, O_2)	bekannter Vorhofseptumdefekt Narkose	präpartal nach Narkosebeendigung	aufrechte Position, O_2, Diuretika; darunter rascher Ödemrückgang	Ravindran, R. et al (129)
22-24)	3 weitere Fälle von Lungenödemen unter Terbutalintherapie bei nicht narkotisierten Patientinnen erwähnt						Ravindran, R. et al (129)
25-27)	31. SSW keine weiteren Angaben	250 ug s.c. 6 stdl. + 15 mg p.o./tgl.	Dexamethason i.m. 2 x 12 mg Ampicillin	3 Fälle, davon einmal Gemini	36 - 70 Stunden nach der Aufnahme bei Absetzen des Terbutalins	rasche Ödembesserung ohne spezifische Therapie innerhalb von 4 - 8 Std.	Rogge, P. et al (137)

Tabelle Vf

Lungenödemfälle unter Terbutalintokolyse

	SSW/ Alter/ Grav./ Par.	Terbutalin-dosierung	Zusatztherapie	Begleitumstände	Zeitpunkt des Auftretens	Verlauf	Literatur
28)	27. SSW 35j. Grav.I Para 0	250 ug s.c. 1 Dosis,dann 10 mg p.o. 4stdl., zuletzt 250 ug s.c. 1 Dosis etwa 42 Std. lang	Dexamethason i.m. 4 mg 8stdl. Flüssigkeitszuf.: 1500 ml i.v. + 240 ml p.o. Ausfuhr: 1300 ml Lidocain zur Spinalanästhesie	Gemini	postpartal etwa 30 Minuten nach der Entbindung	O_2-Gabe, rasche Ödembesserung innerhalb weniger Stunden. Spontane Frühgeburt 42 Std. nach Aufnahme.	Stubblefield, P. G. (150)
29)	29. SSW 35j. Grav.V Para II	Ø 12 ug/min Infusion 19 Std. lang	Betamethason i.m. 24 mg in 24 Std. positive Flüssigkeitsbilanz von 2385 ml in 19 Std.	Hämodilution (Hb-Abfall von 12,2 auf 10,6 g%)	keine Angaben	keine Angaben	Wagner, J. M. et al (167)
30-34)	5 weitere Fälle von Lungenödemen unter Terbutalintokolyse ohne Angaben erwähnt						Wagner, J. M. et al (167)

Dargestellt werden 24 Kasuistiken mütterlicher Lungenödeme unter Terbutalintokolyse; 3 Autoren erwähnen in ihren Publikationen insgesamt 10 weitere Fälle, die jedoch nicht näher beschrieben werden.
Die Patientinnen waren im Alter von 16 - 40 Jahren und befanden sich in der 24. - 35. Schwangerschaftswoche; in 9 Fällen handelte es sich um Gemini-Graviditäten.
An Vorerkrankungen bzw. pathologischen Begleitumständen fanden sich: ein anamnestisch bekannter Vorhofseptumdefekt, ein systolisches Herzgeräusch, ein anamnestisch bekanntes rheumatisches Fieber, ein aktiver Herpes genitalis, eine Heroinabhängigkeit, ein Harnwegsinfekt und in 2 Fällen eine Amnionitis.

Die Applikation des Terbutalins erfolgte 12mal als Infusion in einer Dosierung von 8 - 30 ug/min; die Infusionsdauer lag dabei zwischen 19 - 72 Stunden.
2mal kam 0,25 mg Terbutalin i.v. zur Anwendung, 9mal wurde Terbutalin s.c. 0,125 - 0,250 mg in Zeitabständen von 3 - 12 Stunden angewandt, z.T. in Kombination mit peroralem Terbutalin, in einem Fall zusätzlich mit Magnesiumsulfat i.v. Die Behandlungsdauer schwankte dabei zwischen 36 - 87 Stunden.
1mal erfolgte nach einer initialen s.c. Terbutalindosis die weitere Therapie mit Terbutalin p.o. 10 mg 4stdl. über 40 Stunden.

Zur Stimulation der fetalen Lungenreife wurde 11mal Betamethason i.m. 24 mg in 1 - 2 Tagen, 6mal Dexamethason i.m. 4 mg/8stdl. - 48 mg in 2 Tagen und 2mal Hydrocortison i.v. 2g bzw. 4g eingesetzt.
5 Patientinnen erhielten keine Kortikosteroide.

Das Lungenödem entwickelte sich in 12 Fällen präpartal ungefähr 24 - 72 Stunden nach Beginn der Tokolyse bzw. in einem Fall nach Beendigung der Narkose.
In 3 Fällen trat nach einer Behandlungsdauer von 36 - 70 Stunden beim Absetzen des Terbutalins ein Lungenödem auf.

4 der pulmonalen Komplikationen entstanden in einem Zeitraum von 30 Minuten - 6 Stunden nach der Entbindung; in 5 Kasuistiken finden sich hierzu keine Angaben.
Beim Auftreten erster klinischer Symptome wurde die Tokolyse in 10 Fällen abgebrochen, in einem Fall war eine Fortsetzung der Wehenhemmung nach durchgeführter Zerklageoperation nicht vorgesehen, in einem zweiten wurde nach Manifestation der Beschwerden die Terbutalin-Infusion abgesetzt und die Tokolyse mit Magnesiumsulfat i.v., dann mit Isoxsuprin p.o. fortgesetzt.Anschließend wurde die Terbutalintherapie s.c. zusammen mit einer Flüssigkeitsbeschränkung wiederaufgenommen.
5 Fallberichte enthalten diesbezüglich keine näheren Informationen.
Auf die eingeleitete Therapie (Diuretika, 0_2, z.T. Digitalis) reagierten alle Patientinnen mit einem raschen Ödemrückgang und einer baldigen Besserung des Beschwerdebildes.
Der weitere Verlauf der Schwangerschaft nach erfolgreicher Beherrschung des pulmonalen Ödems wird nur von wenigen Verfassern beschrieben.
Die stärker werdende bzw wiedereinsetzende Wehentätigkeit führte in 2 Fällen zu einer spontanen Frühgeburt, bei der Herpes-genitalis-Patientin und einer Schwangeren mit Gemini und Amnionitisverdacht entschloß man sich zur Sectio. In einem Fall wurde am darauffolgenden Tag die Wehenhemmung erneut mit Terbutalin s.c. bei gleichzeitiger Flüssigkeitsrestriktion aufgenommen; auf diese Weise ließ sich die Entbindung bis zur 35. Woche hinauszögern. Die Patientin mit mehrfach wechselnder Tokolysebehandlung konnte oral eingestellt nach Hause entlassen werden; die Geburt erfolgte am Termin.
Auch die Patientinnen mit postpartal aufgetretenem Ödem erholten sich rasch unter der symptomatischen Therapie.

4. Pathogenetische Aspekte der Lungenödementstehung unter Terbutalintokolyse

Über die ursächlich wirksamen Faktoren sind die einzelnen Autoren unterschiedlicher Ansicht.

Benedetti und Mitarbeiter (19) konnten an ihrer Klinik drei Fälle mit pulmonalen Ödemen während einer tokolytischen Therapie mit Terbutalin beobachten. Eine der Patientinnen erhielt wenige Stunden nach der klinischen Manifestation des Ödems einen Pulmonalarterienkatheter zur invasiven Herz-Kreislaufüberwachung.

Als mögliche Ursachen stellen Benedetti und Mitarbeiter verschiedene Faktoren zur Diskussion, die in Arbeiten anderer Autoren für die Ausbildung pulmonaler Ödeme verantwortlich gemacht wurden. Hierzu zählen: eine Linksherzinsuffizienz, ein Abfall des kolloidosmotischen Druckes im Gefäßsystem, eine gesteigerte Permeabilität der Lungenkapillaren und eine vorübergehende, postkapilläre Vasokonstriktion mit einem dadurch bedingten transienten hydrostatischen Lungenödem. Einige dieser Pathomechanismen könnten in Zusammenhang mit bekannten Nebenwirkungen der Betamimetika stehen. So führt eine langdauernde ß-mimetische Therapie zu einer Elektrolyt- und Wasserretention und damit zu einer Hypervolämie (75), die eine Linksherzinsuffizienz auslösen oder zumindest begünstigen könnte. Ein weiterer, bei Langzeitbehandlung mit Betamimetika beschriebener Effekt ist die Reduktion des kolloidosmotischen Druckes (75). Nicht geklärt ist hingegen, auf welche Weise die Betaadrenergika - allein oder in Kombination mit Kortikosteroiden - die Permeabilität der Kapillarmembran beeinflußen sollen.
Mit Hilfe verschiedener, über Pulmonaliskatheter gewonnerer hämodynamischer Parameter konnten Benedetti und Mitarbeiter mehrere der oben genannten Pathomechanismen ausschließen. So spricht ein pulmonaler Wedgedruck im Normbereich gegen das Vorliegen einer Herzinsuffizienz; der normale arterielle Blutdruck im großen Kreislauf macht eine postkapilläre Gefäßkonstriktion mit konsekutivem hydrostatischem Ödem unwahrscheinlich, da dieses Ereignis in der Regel mit einem ausgeprägten Druckanstieg einhergeht. Ebenso scheidet ein übermäßiger Abfall des kolloidosmotischen Druckes als Ursache der Ödementwicklung aus.

Als zugrundeliegenden Pathomechanismus nehmen die Autoren in ihrem Fall eine vorübergehend gesteigerte Membranpermeabilität der Lungenkapillaren an, wobei sie einen kurzdauernden hydrostatischen Druckanstieg nicht ausschließen können.

Folgende therapeutische Maßnahmen zur Behandlung des manifesten Lungenödems werden von den Verfassern empfohlen: Absetzen des Tokolytikums, Sauerstoffzufuhr und - bei persistierender Hypoxie - vorsichtige Diuretikagabe. Der Einsatz von Digitalis birgt Gefahren im Hinblick auf ventrikuläre Rhythmusstörungen und eine bestehende Hypokaliämie. Bleibt das Lungenödem trotz Sauerstoffgabe bestehen, befürworten sie den Einsatz eines Pulmonalarterienkatheters als diagnostisches und therapeutisches Hilfsmittel.

Brodey und Mitarbeiter (32) stellen in ihrer Publikation 4 Fälle mit akutem Lungenödem unter kombinierter Terbutalin-Betamethasontherapie vor. Ihr Hauptaugenmerk richtet sich dabei auf die röntgenologische Ausprägung des Lungenödems; weitergehende Überlegungen hinsichtlich der Pathophysiologie werden von den Autoren nicht angestellt.

Jacobs und Mitarbeiter (85) schildern in ihrer Publikation das Auftreten pulmonaler Ödeme während einer Terbutalintokolyse bei 4 gesunden Schwangeren, die keinerlei Hinweise oder Risikofaktoren für eine kardiale Erkrankung boten.

Eine Bestimmung verschiedener Laborparameter sowohl vor als auch nach Entwicklung der Komplikation ergab in allen Fällen einen deutlichen Abfall des Hämoglobins und des Hämatokrits im Sinne einer Hämodilution; daneben fand sich ein Absinken des Serumkaliums auf Werte unter 3 mval/L.
Nach Ansicht der Autoren ist der in der Schwangerschaft sich ausbildende "high-cardiac-output-state" eine Voraussetzung für die Entstehung kardiopulmonaler Komplikationen. Zu den zahlreichen, vielfältig untereinander verknüpften Faktoren, die diese schwangerschaftsspezifische Veränderung bedingen,

gehören u. a. eine Vergrößerung des Plasmavolumens um 40 - 50 %, eine Verminderung des peripheren Widerstands, eine Steigerung des Grundumsatzes und eine Natrium- und Wasserretention aufgrund eines sekundären Hyperaldosteronismus. Im Regelfall werden diese Umstellungen durch ein gesteigertes Ventrikelschlagvolumen und einen erhöhten Sympathikotonus ausgeglichen.

Das zur Wehenhemmung eingesetzte Terbutalin verursacht ebenfalls eine Steigerung des "cardiac output", außerdem bewirkt es eine mütterliche Tachykardie, eine periphere Vasodilatation und eine Rückverteilung des Blutes zu bestimmten Organen (34, 37). Hinzu kommen weitere, vermutete Nebenwirkungen des Terbutalins wie ein direkt kardiotoxischer Effekt (166), eine Natrium- und Wasserretention und eine paradoxe postkapilläre Venenkonstriktion in der Lunge.
Einfluß auf den Wasser- und Elektrolythaushalt und damit auf das kardiovaskuläre System haben auch die Glukokortikoide; im Vordergrund stehen dabei ihre mineralokortikoiden Eigenschaften.
Für Jacobs und Mitarbeiter liegt die Erklärung nahe, daß der gravide Organismus mit seinen physiologisch erhöhten Anforderungen durch eine gemeinsame Anwendung von Betamimetika und Kortikosteroiden zusätzlich belastet wird; als Folge davon wäre die Entwicklung einer Herzinsuffizienz und eines Lungenödems durchaus denkbar.

Weitere Faktoren, die im Zusammenhang mit einer wehenhemmenden Therapie zu einer kardialen Dekompensation führen können, sind vorbestehende kardiale Erkrankungen, Hypokaliämie, Anämie und der großzügige Gebrauch kristalliner Infusionslösungen.
Nach der Analyse ihrer eigenen Fälle gelangen die Verfasser zu der Überzeugung, daß die Überwässerung der Patienten als Hauptauslöser für die beschriebenen Komplikationen anzusehen ist. Durch eine strenge Überwachung der Herz-Kreislaufparameter und der Flüssigkeitsbilanz kann aber nach ihrer Meinung eine ernstliche Gefährdung der Mutter verhindert werden.

Schließlich weisen Jacobs und Mitarbeiter darauf hin, daß die Entwicklung eines pulmonalen Ödems unter Tokolyse trotz allem ein seltenes Ereignis darstellt, da die geschilderten Fälle als einzige unter mehr als 5000 Entbindungen im Jahr 1978 auftraten.

Katz und Mitarbeiter (90) behandelten an ihrer Klinik 160 Patientinnen in der 28. bis 36. Schwangerschaftswoche mit Terbutalin. Bei 7 Schwangeren stellten sich im Zusammenhang mit der tokolytischen Therapie schwere kardiopulmonale Komplikationen im Sinne eines Lungenödems ein. Auffällig dabei war, daß in vier Fällen Patientinnen mit Geminigraviditäten betroffen waren. Katz und Mitarbeiter werten dies als Hinweis darauf, daß eine Zwillingsschwangerschaft als prädisponierender Faktor für die Entwicklung eines Lungenödems unter Tokolyse anzusehen ist.

Um ihre Annahme zu unterstützen, weisen sie auf die Veränderungen hin, die eine Schwangerschaft physiologischerweise für das Herz-Kreislaufsystem mit sich bringt. So erhöht sich das mütterliche Blutvolumen bei Schwangerschaft mit einem Kind um 44 %, bei Zwillingsgravidität gar um 61 % gegenüber Werten vor der Schwangerschaft (162). Desweiteren nimmt das Herzzeitvolumen, der "cardiac output" um etwa 40 % zu (163). Zusätzlich zu diesen schwangerschaftsspezifischen Beanspruchungen des mütterlichen Kreislaufs treten Belastungen durch die zur Wehenhemmung angewandten Pharmaka auf.

Von den Betamimetika ist bekannt, daß sie den peripheren Widerstand signifikant vermindern ohne den arteriellen Mitteldruck merklich zu senken. Dies wird erreicht durch einen deutlichen Anstieg des "cardiac output"; - allerdings zu einem Zeitpunkt, zu dem das Herzzeitvolumen ohnehin gesteigert ist (23). Für Katz und Mitarbeiter liegt daher die Erklärung nahe, daß die beschriebenen hämodynamischen Veränderungen eine vermehrte Herzarbeit verursachen, die bei längerer Fortdauer möglicherweise zu Schäden und damit zu einem kardiogen

bedingten Lungenödem führt. Ebenso könnte die durch Betamimetika hervorgerufene Tachykardie über eine Verkürzung der diastolischen Ventrikelfüllungszeit zur pulmonalen Ödementstehung beitragen.

Nicht unterschätzt werden sollte die Möglichkeit einer iatrogenen Flüssigkeitsüberladung der Patientinnen im Rahmen der intravenösen Tokolyse; die Verfasser hatten in einem ihrer Fälle diesen Verdacht. Die Rolle der Glukokortikoide im pathogenetischen Geschehen bleibt unklar; 3 der 7 geschilderten Patientinnen hatten kein Kortikosteroid erhalten. Dennoch vertreten Katz und Mitarbeiter die Ansicht, daß neben der Zwillingsschwangerschaft auch die Kortikoidtherapie einen prädisponierenden Faktor bei der Entstehung kardiopulmonaler Komplikationen unter Tokolyse darstellt.

An Maßnahmen bei der Betreuung von Tokolysepatientinnen empfehlen sie: eine engmaschige Überwachung kardiovaskulärer Parameter, die Vermeidung längeranhaltender Tachykardien mit Frequenzen über 140/min., eine sorgfältige Kontrolle der Flüssigkeitsbilanz und gegebenenfalls eine Flüssigkeitsbeschränkung. Bei pathologischen Befunden sollten ein Elektro- und ein Echokardiogramm, Blutgasanalysen und Ventilations-Perfusionsuntersuchungen durchgeführt werden. Im Falle von Langzeittokolysen halten die Autoren eine Bestimmung des Hämoglobins, Hämatokrits und der Elektrolyte im mütterlichen Blut vor und während der Behandlung für angezeigt.

In einer kurze Zeit später erschienenen Notiz berichten Katz und Creasy (89) über zwei weitere Patientinnen, die unter einer Terbutalintherapie ins Lungenödem kamen, jedoch keine Kortikosteroide erhalten hatten. Zählt man diese Fälle zu den vorher beschriebenen hinzu, dann ist die Anzahl der steroidbehandelten Schwangeren in der Lungenödemgruppe (44 %) und in der Gruppe aller behandelter Patientinnen (52 %) annähernd gleich.

Im Gegensatz zu ihrer früheren Meinung gibt es damit für Katz und Creasy zum gegenwärtigen Zeitpunkt keine Hinweise auf eine Beteiligung der Glukokortikoide an der Entstehung eines Lungenödems unter Terbutalintokolyse.

Ravindran und Mitarbeiter (129) diskutieren in ihrer Publikation die tokolytische Therapie schwangerer Patientinnen unter anästhesiologischen Gesichtspunkten. An ihrer Klinik trat bei einer Patientin mit bekanntem, klinisch aber asymptomatischen Vorhofseptumdefekt ein Lungenödem auf, nachdem während einer Narkose eine zweimalige Bolusgabe von Terbutalin erfolgt war. Die Autoren vermuten einen ursächlichen Zusammenhang zwischen der betamimetisch bedingten Tachykardie und dem hypervolämischen Kreislaufzustand der Schwangeren, der eine erhöhte Herzfrequenz möglicherweise nicht kompensieren konnte. Außerdem erwähnen sie drei weitere Fälle von pulmonalen Ödemen, die in ihrer Klinik bei Schwangeren unter Terbutalintokolyse auftraten.

Rogge und Mitarbeiter (137) beobachteten das akute Auftreten von Lungenödemen während einer Tokolyse bei drei gesunden, jungen Schwangeren, darunter einer Patientin mit Geminigravidität.

Im Rahmen einer Untersuchung verschiedener Laborparameter fand sich in den ersten 24 Stunden der Terbutalinbehandlung ein signifikanter Abfall des Hämoglobin- und Hämatokritwerts ohne Zeichen eines Blutverlustes. Rogge und Mitarbeiter deuten dies als rasch aufgetretene Hämodilution, möglicherweise verursacht durch die kombinierte Behandlung mit Bettruhe und Terbutalin. Die hieraus resultierende Vergrößerung des Blutvolumens könnte im Zusammenhang mit niedrigen kolloidosmotischen Drucken, dem terbutalinbedingten Frequenzanstieg und dem abrupten Entzug des Betamimetikums die Entwicklung eines akuten pulmonalen Ödems durchaus erklären. Die Möglichkeit einer zugrundeliegenden kardialen Vorerkrankung, insbesondere einer idiopathischen, hypertrophen Subaorten-

stenose (IHSS), scheint den Autoren in ihren Fällen unwahrscheinlich. Dennoch raten sie zu einer gründlichen Auskultation vor jeder betamimetischen Behandlung; im Falle eines deutlich absinkenden Hämatokrits mit Verdacht auf eine Hämodilution sollte ein stufenweises Absetzen der Betamimetika erwogen werden.

Stubblefield (156) schildert den Fall einer mit Dexamethason und Terbutalin behandelten Patientin, die eine halbe Stunde nach der Geburt von Zwillingen ins Lungenödem kam.

Die Tatsache, daß die Patientin längere Zeit einer mäßig hohen Betamimetikumdosis ausgesetzt war,während sie sich in einer durch Schwangerschaft und Wehentätigkeit bedingten, hypervolämischen und hyperdynamen Kreislaufsituation befand, kommt für Stubblefield als Erklärung am ehesten in Frage. Eine Beteiligung des Dexamethasons an der Ödementstehung hält der Autor für nicht wahrscheinlich, da die Glukokortikoide in der Therapie von Schock- und Sepsiszuständen hochdosiert eingesetzt werden und man außerdem der Ansicht ist, daß sie zu einer Stabilisierung lysosomaler Membranen und Herabsetzung der Kapillarpermeabilität führen. Der Autor gibt ferner zu bedenken, daß Terbutalin und andere Betamimetika häufig in Kombination mit Glukokortikoiden zur Behandlung des Asthma bronchiale angewandt werden, ohne daß sich bisher Hinweise auf eine Verursachung von Lungenödemen ergeben haben.

Wagner und Mitarbeiter (167) befaßten sich in ihrer klinischen Studie mit den Auswirkungen einer intravenösen Terbutalintherapie auf verschiedene kardiale Parameter.

10 Schwangere mit vorzeitiger Wehentätigkeit wurden vor und während der Terbutalintokolyse mehrfach echokardiographisch untersucht; 6 Schwangere mit oxytocin-induzierten Wehen dienten als Kontrollgruppe.

Bei einer Patientin des Terbutalinkollektivs trat nach 19-stündiger Behandlung ein pulmonales Ödem auf; in der Einleitung zu ihrer Arbeit erwähnen die Autoren außerdem, daß an ihrer Klinik unter 90 mit Terbutalin tokolysierten Patientinnen 5 ein Lungenödem entwickelten.

Aufgrund ihrer Untersuchungsergebnisse sind Wagner und Mitarbeiter der Ansicht, daß das Lungenödem unter Terbutalintokolyse nicht auf einer kardialen Insuffizienz beruht, zumal es sich bei Terbutalin um eine wirksame positiv chronotrope und inotrope Substanz handelt. Vielmehr nehmen sie einen vermehrten Blutfluß in der pulmonalen Strombahn an, der zu einer Alteration der Kapillarpermeabilität oder des Kapillardruckes führt. Therapeutische Maßnahmen bei manifestem Ödem sind nach Angaben der Autoren:
Absetzen des Medikamentes, Sauerstoffgabe, aufrechte Lagerung und gegebenenfalls Diuretika. Von einer Digitalisierung raten sie ab, da sie eine Linksherzinsuffizienz nicht als Ursache ansehen und außerdem eine verstärkte Digitalistoxizität durch die betamimetisch bedingte Hypokaliämie befürchten.

D. Experimentelle Untersuchungen zur Klärung der Pathogenese der Lungenödeme unter Betamimetikatherapie

Verschiedene Autoren unternahmen - vorwiegend in Tierexperimenten - den Versuch, die pathophysiologischen Mechanismen des Lungenödems unter Tokolyse aufzuklären. Dabei fanden sich z. T. widersprüchliche Ergebnisse; einzelne Beobachtungen lassen sich hinsichtlich ihrer klinischen Bedeutung noch nicht eindeutig einordnen.

Gerner und Mitarbeiter (63) untersuchten die Lungen trächtiger Ratten nach einer Kurzzeittherapie mit Fenoterol und Kortikosteroiden.

Die angewandten Dosierungen entsprachen in 3 Versuchsgruppen dem klinischen Gebrauch, bei 2 Versuchsgruppen wurden die Kortikoide (16-Methylen-Prednisolon und Betamethason) 10fach überdosiert.

Als wesentliches Ergebnis konnten sie in den Lungen eine leicht vermehrte Wassereinlagerung mit gleichzeitiger Natriumanreicherung nachweisen. Diese Veränderungen waren bei den mit Überdosen behandelten Tieren am deutlichsten ausgeprägt; hier fand sich auch ein bereits makroskopisch sichtbares Lungenödem in 2 Fällen. Gerner und Mitarbeiter werten ihre Ergebnisse als Neigung zur Ödembildung, die vorwiegend bei einer Kortikoidüberdosierung zu erwarten ist.

In einer später veröffentlichten, modifizierten Versuchsreihe befassen sich Gerner, Halberstadt und Winckler (64) mit den histologischen Veränderungen von Rattenlungen nach einer 5tägigen Betamimetika- bzw. kombinierten Betamimetika-Kortikoidmedikation. Bereits bei der alleinigen Buphenin- bzw. Fenoteroltherapie fand sich eine Neigung zur Ödementwicklung, die Ursachen sind für Gerner, Halberstadt und Winckler in den bekannten kardiovaskulären Nebenwirkungen der Beta-Adrenergika zu suchen, die möglicherweise zu einer Erhöhung des

Pulmonalkapillardruckes mit daraus resultierender Änderung der Permeabilität, Insuffizienz des Lymphabstroms und schließlich Flüssigkeitseinlagerung ins Interstitium führen.

Hiltmann und Wiest (80) beschäftigen sich in ihrer Arbeit mit der Frage, ob es während einer wehenhemmenden Behandlung zu einer gesteigerten Wasser- und Elektrolyteinlagerung in der mütterlichen Lunge kommt.
Zu diesem Zweck wurde bei 14 gesunden Schwangeren während einer Fenoterol-Verapamil-Infusion der elektrische Widerstand des Thorax' - die thorakale Impedanz - gemessen.
Dieser Meßwert hatte im Tierversuch eine höhere Empfindlichkeit bewiesen als die bisher gebräuchlichen Parameter des Lungenödems (Blutgasanalyse, Zentralvenendruck, Compliance).
Da weder die thorakale Impedanz noch die Serumelektrolyte unter der Behandlung eine signifikante Veränderung zeigten, schlossen die Autoren eine Änderung der Elektrolytkonzentration im Lungeninterstitium bzw. eine Volumenzunahme des interstitiellen Wassers in der Lunge, d. h. ein Ödem, aus.

Ebensowenig fanden sie Anhaltspunkte für eine Erhöhung des thorakalen Blutvolumens unter Betamimetikagabe.

Persson und Mitarbeiter (121, 122, 123) konnten in mehreren tierexperimentellen Untersuchungen zeigen, daß eine Vorbehandlung mit Terbutalin (und anderen ß-rezeptorenstimulierenden Pharmaka) die Entstehung eines histamininduzierten Lungenödems verhindert.
Ein wesentlicher Teil dieser antiödematösen Wirkung beruht nach Ansicht der Autoren auf der Eigenschaft des Terbutalins, den durch Histamin hervorgerufenen Ausstrom von Protein und Flüssigkeit aus pulmonalen Mikrogefäßen zu hemmen. Die Senkung der Permeabilität kommt dabei vermutlich durch einen direkten Angriff des Terbutalins an den Endothelien der kleinen venösen Gefäße zustande, indem es der Bildung interzellulärer "Leckstellen" ("gaps") durch Relaxierung der Endothelzellen entgegenwirkt.

Im Widerspruch dazu stehen die Beobachtungen von Revenäs und Mitarbeitern (132), die im Tierexperiment die Auswirkungen einer Terbutalinvorbehandlung auf den Ablauf eines provozierten anaphylaktischen Schocks untersuchten.

Unter der Vorstellung, daß ß-rezeptorenstimulierende Pharmaka die antigeninduzierte Freisetzung von Mediatoren bzw. die histaminbedingte Permeabilitätserhöhung hemmen (122), wurde sensibilisierten Affen vor der Antigenexposition hochdosiert Terbutalin infundiert.
Überraschenderweise fanden sich bei den terbutalinvorbehandelten und bei den nicht vorbehandelten Tieren nahezu die gleichen schweren Schocksymptome (Abfall des systemischen Blutdrucks, des linken Vorhofdrucks und des Herzzeitvolumens, Anstieg des Pulmonalarteriendrucks, des rechten Vorhofdrucks und massive Steigerung des pulmonalen Widerstands, Leukozyten- und Thrombozytensturz).
Revenäs und Mitarbeiter kommen zu dem Schluß, daß eine Vorbehandlung mit hohen Terbutalindosen keinen positiven Einfluß auf das allergische Schockgeschehen ausübt. Vielmehr deutet das zusätzliche Auftreten von Lungenödemen in der vorbehandelten Gruppe auf tiefgreifende pulmonale Schädigungen hin, deren Ursache in der Kombination von kardiostimulierenden Wirkungen des Terbutalins und hohem pulmonalen Gefäßwiderstand zu suchen ist.

Grospietsch und Mitarbeiter (73) beschäftigen sich mit der Frage einer Beeinflußung des Salz-Wasserhaushaltes und der Nierenfunktion durch die tokolytische Therapie und sich daraus eventuell ergebender pathogenetischer Zusammenhänge.

Zu diesem Zweck wurden bei 12 Patientinnen (aus allen Schwangerschaftsabschnitten) während einer kombinierten Fenoterol-Verapamil-Tokolyse verschiedene Laborparameter bestimmt. Im einzelnen waren dies im Serum:
Na^+, K^+, Kreatinin, Osmolalität, Hämoglobin, Hämatokrit, Gesamteiweiß;

im Harn: Na^+,K^+, Kreatinin, Osmolalität, Harnzeitvolumen; außerdem wurden die Kreatininclearance und die freie Wasserclearance berechnet.

Die Untersuchungsergebnisse erbrachten eine deutliche Beeinträchtigung der Nierenfunktion mit Verminderung der glomerulären Filtration und der Urin-, Na^+- und K^+-Exkretion. Während der ersten 48 Stunden der Therapie war die Natrium- und Wasserausscheidung am stärksten eingeschränkt und die Serumkonzentrationen an Hämoglobin und Eiweiß sowie der Hämatokrit maximal abgesunken.(Das Hb von 12,8 g% auf 10,4 g%, das Eiweiß von 6,9 g% auf 5,8 g% und der Hkt von 39,5 auf 32,8). Parallel dazu kam es zu einem mittleren Gewichtsanstieg von 1,6 kg in 48 Stunden. Die Autoren deuten dies - bei gleichbleibender Konzentration des Serum-Natriums und unveränderter Osmolalität - als Zunahme des intravasalen Volumens im Sinne einer isotonen Hyperhydratation. Nach 48 Stunden beginnt sich die Ausscheidung langsam wieder zu normalisieren, das Gewicht fällt ab, die Urin- und Serumwerte steigen und erreichen wieder ihre Ausgangshöhe mit Ausnahme des Hämoglobins, das signifikant erniedrigt bleibt.

Als Ursachen für die mehrere Tage anhaltende Wasser- und Elektrolytretention ziehen Grospietsch und Mitarbeiter verschiedene Hormone in Betracht.
Da die Betamimetika bekanntlich das Renin-Angiotensin-System aktivieren (72, 94), könnte eine erhöhte Angiotensin-II-Synthese eine Engstellung des Vas afferens und damit eine Senkung des Glomerulumfiltrates bewirken.
Als alleinige Erklärung für die starke Abnahme des Harnminutenvolumens und die ausgeprägte Harnkonzentrierung scheint ihnen dieser Mechanismus jedoch nicht ausreichend zu sein.
Ebensowenig läßt sich die Wasserretention auf das Aldosteron zurückführen wie Untersuchungen der Autoren und einer anderen Arbeitsgruppe (94) ergeben haben. Nach Ansicht von Grospietsch und Mitarbeitern scheidet auch das Plasmakorti-

sol als Ursache aus, da sich seine Konzentration unter Fenoteroltherapie nicht verändert (94, 142); über die Auswirkungen des Prolaktins auf den Wasserhaushalt des Menschen liegen bisher keine gesicherten Erkenntnisse vor (16). Hingegen zeigt die Plasmakonzentration des Antidiuretischen Hormons (ADH) einen steilen Anstieg in Korrelation mit der starken Abnahme der Natrium- und Wasserausscheidung in den ersten zwei Stunden der Fenoterol-Verapamilinfusion. Anschliessend kehren die ADH-Werte auf das Ausgangsniveau zurück und verändern sich in den folgenden Tagen nur unwesentlich (75). Die Untersucher schließen daraus, daß die Flüssigkeits- und Elektrolytretention nur kurzzeitig durch ADH bedingt ist; für die mehrere Tage dauernden Veränderungen ziehen sie Prostaglandineffekte, renale ß-Rezeptoren oder reversible Parenchymveränderungen der Nieren in Betracht.

Die pathogenetisch wirksamen Mechanismen, die zur Entwicklung eines Lungenödems während tokolytischer Behandlung führen, sind nach wie vor ungeklärt. Zunächst wurden Herzmuskelnekrosen als Ursache angenommen, da in zahlreichen Tierversuchen Myokardnekrosen durch hohe Katecholamindosen erzeugt werden konnten. Grospietsch und seine Mitarbeiter weisen jedoch darauf hin, daß Fenoterol im Vergleich zu anderen Betamimetika wesentlich geringere kardiale Wirkungen besitzt - seine Kardiotoxizität beträgt im Tierversuch 1/5 der des Isoproterenols (154) - und daß trotz eingehender Untersuchungen kardiotoxische Effekte des Fenoterols beim Menschen bisher nicht nachgewiesen werden konnten. Bestimmungen des weitgehend myokardspezifischen Isoenzyms CK-MB und anderer Laborparameter (SGOT, SGPT, LDH, HBDH) erbrachten keine pathologischen Werte, die auftretenden Veränderungen im EKG in Form von ST-Senkungen sind nach Absetzen der Behandlung reversibel.

Bei einer retrospektiven Durchsicht der Krankengeschichten von Patientinnen, die unter Tokolyse ein Lungenödem entwikkelt hatten, fielen den Verfassern immer wieder drei Gemein-

samkeiten auf: die häufige Kombination Betamimetikum-Kortikosteroid - beides Substanzen, die zu einer Flüssigkeitsretention führen können, eine hohe intravenöse Flüssigkeitszufuhr in den Tagen vor Manifestation der Komplikation und das Auftreten im 3. Trimenon, d. h. in der Zeit der stärksten Wasserretention.
Sie ziehen daraus den Schluß, daß die Wasser- und Elektrolytretention als wesentlicher pathogenetischer Faktor der Lungenkomplikationen anzusehen ist.
Ein Zusammentreffen großer Infusionsmengen - eventuell auch großer Trinkmengen - mit anderen, ungünstigen Faktoren wie Kortikoidtherapie, EPH-Gestose, renalen und kardiovaskulären Erkrankungen könnte eine nicht mehr kompensierbare Hypervolämie und schließlich ein pulmonales Ödem verursachen, wobei folgender Ablauf denkbar wäre: die Wasser- und Elektrolytbelastung steigert den hydrostatischen, vermindert gleichzeitig den kolloidosmotischen Druck und bewirkt somit einen erhöhten effektiven Filtrationsdruck. Die hierdurch hervorgerufene interstitielle Flüssigkeitsvermehrung erlangt keine klinische Bedeutung, solange das durch Betastimulation positiv inotrop und chronotrop beeinflußte Herz die vermehrte Belastung auszugleichen vermag. Kommt es jedoch zu einer kardialen Dekompensation, ruft der Rückstau in den kleinen Kreislauf eine weitere Flüssigkeitszunahme im Interstitium hervor, die sich schließlich als Lungenödem manifestiert.

Bestimmte Patientinnen sind besonders gefährdet, da sie auf eine tokolytische Therapie oder eine Volumenbelastung extrem reagieren können. Dazu zählen Schwangere mit Herzvitien (z. B. Mitralfehler, Aortenstenose), Herzrhythmusstörungen, entzündlichen Herzerkrankungen und einer pulmonalen Hypertonie; desweiteren solche mit Nierenerkrankungen, Hyperthyreose, Vena-cava-Kompressionssyndrom, EPH-Gestose, zusätzlicher Glukokortikoidtherapie und Patientinnen nach einer Sectio.

In eigenen Tierversuchen konnten Grospietsch und Mitarbeiter ihre Vermutung erhärten, daß die Wasser- und Elektrolytretention wesentlichen Anteil an der Entstehung pulmonaler Komplikationen während tokolytischer Therapie hat. Untersuchungen am Kaninchen erbrachten unter Fenoterol in steigenden Dosierungen eine zunehmende Flüssigkeitseinlagerung durch Verminderung der Ausscheidung (68, 71).

In einer weiteren, tierexperimentellen Arbeit prüften Grospietsch, Fenske und Kuhn (69), ob die Applikation großer Infusionsmengen in Kombination mit dem Betamimetikum Fenoterol ein Lungenödem verursacht und ob dabei Herzmuskelnekrosen auftreten.

Zu diesem Zweck wurden 32 Kaninchen in 4 Gruppen zu je acht Tieren aufgeteilt:
2 Kontrollgruppen mit Infusionsraten von 2,5 ml/h bzw. 30 ml/h isotoner Lösung und 2 Fenoterolgruppen mit Infusionsraten von 20 ug/kg/min Fenoterol + 2,5 ml/h isotoner Lösung bzw. 20 ug/kg/min Fenoterol + 30 ml/h isotoner Lösung. Die histologische Aufarbeitung der Lungen erbrachte bei den Kontrolltieren keine Veränderungen; dagegen zeigten die Lungen der mit Fenoterol und niedriger Flüssigkeitszufuhr behandelten Tiere makroskopisch subpleurale, flohstichartige Blutungen, mikroskopisch ein geringes interstitielles Ödem mit vereinzelten Flüssigkeitsaustritten in die Alveolen. Eine Beeinträchtigung der Ventilation war durch diese Befunde nicht gegeben, da die Blutgase im Normbereich blieben. Im Fenoterolkollektiv mit hoher Flüssigkeitszufuhr fanden sich bei allen Tieren unterschiedlich ausgeprägte, z. T. hämorrhagische Pleuraergüße, vereinzelt auch Aszites und eine starke Zunahme an petechialen, teilweise konfluierenden Blutungen. Beim Aufschneiden der Lungen tropfte ödematöse Flüssigkeit von den Schnitträndern, histologisch zeigten sie sich durch Ausbildung eines interstitiellen Ödems und großer Bezirke intraalveolärer Flüssigkeitsansammlungen stark verändert. Eine Bestimmung des Wassergehaltes erbrachte eine prozentuale Steigerung um etwa 10 %. Die klinisch und blutgasanalytisch be-

legten Atembeschwerden der Tiere am Ende der Versuchszeit stimmen mit diesen Ergebnissen gut überein.

Im einzelnen beobachteten Grospietsch und Mitarbeiter bei beiden Fenoterolgruppen hinsichtlich der Blutgase 12 Stunden lang dieselben Werte. Danach kam es bei der Gruppe mit hoher Flüssigkeitsbelastung zu einem langsamen Absinken des pO_2, zuerst innerhalb des Normbereichs, nach der 22. Stunde unter die Norm. Standardbikarbonat und pH zeigten ab der 22. Stunde ebenfalls einen langsamen Abfall, das pCO_2 stieg gegen Ende der Versuchszeit an.
Die Blutgaswerte des Fenoterolkollektivs mit 2,5 ml/h Lösungszufuhr blieben hingegen während der gesamten Versuchszeit unverändert.
Zieht man die Befunde zweier vor Versuchsende verstorbener Tiere aus der Fenoterolgruppe mit hoher Infusionsmenge heran, werden die Veränderungen noch deutlicher: mit abfallendem pO_2 sank zunächst auch der pCO_2, d.h. trotz verstärkter Hyperventilation verschlechterte sich die Sauerstoffaufnahme. Es entwickelte sich eine leichte respiratorische Alkalose mit Anstieg des Standardbikarbonats und des pH. Erst im präfinalen Stadium sanken beide ab, während der pCO_2 anstieg: eine respiratorische und eine metabolische Azidose entstand.
Als Ergebnis halten die Untersucher fest: bei einer hohen Flüssigkeitsbelastung unter Fenoterol kommt es mit zunehmender Behandlungsdauer zu einer fortschreitenden Einschränkung der Lungenfunktion.

Das Auftreten von Herzmuskelnekrosen nach sehr hohen Dosen von Fenoterol und anderen Betamimetika ist verschiedentlich beschrieben worden (61, 106, 154). Grospietsch und Mitarbeitern erscheint die Entstehung derartiger Veränderungen nach einer einmaligen Applikation von 20 ug/kg/min als nicht wahrscheinlich, bei einer Daueranwendung aber denkbar. Aus diesem Grund haben sie die Herzen der fenoterolbehandelten Tiere histologisch untersucht; sie fanden dabei keine Zeichen der Myokardschädigung, weder im Kollektiv mit niedriger noch in dem mit hoher Flüssigkeitsbelastung.

Nach Meinung der Verfasser scheidet somit eine kardiale Dekompensation aufgrund myokardialer Nekrosen als Erklärung für das Auftreten der pulmonalen Komplikationen aus.Die Befunde stützen vielmehr ihre Vorstellung, daß die Lungenödeme unter tokolytischer Behandlung durch ein Ungleichgewicht zwischen Flüssigkeitszufuhr - intravenös und peroral - und Flüssigkeitsausscheidung hervorgerufen werden.

Grospietsch, Fenske und Kuhn (70) haben in einem kürzlich veröffentlichten Beitrag die Auswirkungen unterschiedlicher Infusionsmengen mit und ohne Fenoterol auf verschiedene pulmonale und kardiale Parameter untersucht.

Kaninchen wurde in 3 Kontrollgruppen 2,5 ml/h isotone Lösung, 30 ml/h isotone Lösung und etwa 5 ml/h Plasmaexpander infundiert. Dieselben Flüssigkeitsmengen und zusätzlich 20 ug/kg/min Fenoterol erhielten die Tiere in 3 Fenoterolkollektiven.
Die Herz-Lungenfunktion zeigte bei keiner der Kontrollgruppen eine Veränderung; ein Anstieg des zentralvenösen Drucks und des linksventrikulären enddiastolischen Drucks bei Plasmaexpandergabe wurde als Hypervolämiezeichen gedeutet.
Unter der Kombinationsbehandlung Fenoterol-2,5 ml/h isotone Lösung und Fenoterol-Plasmaexpander fanden sich ein erhöhtes Herzzeit- und Atemzeitvolumen, jedoch keine negativen Effekte auf die Herz-Lungenfunktion.
Die Infusion Fenoterol-30 ml/h isotone Lösung hingegen verursachte eine Verschlechterung der Herz-Lungenfunktion, wobei die pulmonalen Parameter lange Zeit vor den kardialen in pathologische Bereiche gerieten.

Grospietsch, Fenske und Kuhn schließen daraus, daß es sich bei der Entwicklung von Lungenödemen unter Fenoterol um eine primäre pulmonale Funktionsstörung handelt, wohingegen die kardiale Insuffizienz sekundärer Natur ist.

Strigl und Mitarbeiter (155) haben mit Hilfe einer experimentellen Studie versucht, grundlegende Erkenntnisse zur Entstehung des pulmonalen Ödems während Tokolyse zu gewinnen.

Bei Hunden, die zuerst Fenoterol 0,06 ug/kg/min, dann Fenoterol 0,06 ug/kg/min + Verapamil 2 ug/kg/min infundiert bekamen, wurden kontinuierlich hämodynamische Parameter des kleinen Kreislaufs und Flüssigkeitsvolumina in der Lunge gemessen. Sie fanden dabei: eine signifikante Zunahme des extravasalen Flüssigkeitsvolumens in der Lunge (von 9,8 ml/kg Körpergewicht (KG) auf 12,7 ml/kg KG); ein gleichzeitiges Absinken des intravasalen Volumens (von 13,7 ml/kg KG auf max. 9,3 ml/kg KG); einen signifikanten Anstieg des pulmonalen Arterienmitteldruckes (von 15,9 mm Hg auf 18,3 mm Hg unter Fenoterol mit einem Maximalwert von 19,9 mm Hg unter Fenoterol + Verapamil); einen konstant bleibenden pulmonalkapillären Verschlußdruck (Ø 8,61 mm Hg); einen geringfügig zunehmenden totalen pulmonalen Widerstand; einen sich nicht ändernden kolloidosmotischen Druck (Ø 18,4 mm Hg); ein konstantes Serum-Natrium (148 mval/l); ein leicht abfallendes Serum-Kalium (von 3,22 mval/l auf 2,65 mval/l).

Die Befunde zeigen, daß während der Fenoterolinfusion ausgeprägte Flüssigkeitsverschiebungen in der Lunge vom intravasalen in den extravasalen Raum stattfanden. Aufgrund der Untersuchungsergebnisse scheiden Änderungen des kolloidosmotischen Druckes oder der Elektrolyte für die Autoren als Ursachen aus; ebenso spricht ein gleichbleibender pulmonalkapillärer Verschlußdruck - der die Druckverhältnisse im linken Vorhof widerspiegelt - gegen eine kardiale Ursache. Sie ziehen daraus den Schluß, daß es sich um Veränderungen in der Lunge selbst handeln müsse.

Im nichtexperimentellen Teil ihrer Arbeit erörtern Strigl und Mitarbeiter verschiedene Theorien zur Pathogenese des pulmonalen Ödems unter Tokolytikagabe.
Seit langer Zeit ist das Auftreten von Lungenödemen nach Adrenergikagabe - meist Adrenalin, Noradrenalin und Isoprote-

renol - aus zahlreichen Tierexperimenten bekannt (9, 21, 138); die erste Publikation über ein adrenalininduziertes Lungenödem beim Kaninchen stammt bereits aus dem vorigen Jahrhundert (81). Auch pulmonale Ödeme des Menschen nach Adrenalin überdosierungen sind veröffentlicht worden (57). Über die zugrundeliegenden Mechanismen herrschen in der Literatur unterschiedliche Ansichten; zur Diskussion stehen ein Hochdrucködem und ein Permeabilitätsödem. Nach Meinung der meisten Autoren beruht das Lungenödem nach Gabe von Adrenergika auf einer Kombination von Kreislauf- und Permeabilitätsveränderungen.

Strigl und Mitarbeiter haben in ihrer Publikation Modellvorstellungen zur Pathogenese des Lungenödems entwickelt, die beide Faktoren berücksichtigen.
Die hämodynamischen Veränderungen aufgrund der Betarezeptorenstimulation zeigen sich in einem erhöhten Herzzeitvolumen, das wiederum zu einem gesteigerten Durchflußvolumen in der Lunge, einem Anstieg des Pulmonalarteriendruckes und damit zu einer verstärkten Druck-Volumenbelastung des kleinen Kreislaufs führt (57, 136, 138). Außerdem kommt es in einzelnen Regionen der pulmonalen Strombahn zu Verengungen des präkapillären Gefäßteils mit konsekutiver Erhöhung des Widerstands. Der Blutfluß gewinnt dadurch an Druck und Geschwindigkeit und ist in der Lage, Epithelverletzungen der Kapillarwände zu verursachen ("wall shear stress") (150).

Andere Abschnitte der Lungenstrombahn reagieren mit einer Erweiterung des präkapillären Gefäßteils; dies führt zu einem deutlichen Anstieg des Blutstroms mit Vermehrung des Volumens in den Kapillaren und einem gesteigerten Druck auf die Kapillarwand (150). Der erhöhte Wanddruck erweitert das Endgefäß und vergrößert die "Leckstellen" im Bereich der "celljunctions" zwischen den Endothelzellen ("stretched-pores-phenomen") (143, 150). Zudem bedingt die starke Volumenzunahme in diesem Kapillarbereich eine relative Imbalanz zwischen hydrostatischem und kolloidosmotischem Druck.
Die beschriebenen hämodynamischen Veränderungen treten in ähnlicher Weise bei der Ausbildung von Shunts auf; tierexperimen-

tell ist eine Shuntbildung nach Adrenalingabe nachgewiesen worden (21). Auch Strigl und Mitarbeiter haben in ihrem Versuch unter Fenoterol eine bedeutende Shuntbildung in der Lunge beobachtet. Die Ursachen der unterschiedlichen Gefäßreaktionen (teils Verengung, teils Erweiterung) sind ungeklärt; die daraus resultierenden Veränderungen führen zu einem Austritt von Flüssigkeit aus den Gefäßen in die Zellzwischenräume, d. h. zu einem interstitiellen pulmonalen Ödem.

Der zweite, von Strigl und Mitarbeitern diskutierte Pathomechanismus betrifft Änderungen der Permeabilität im pulmonalen Gefäßbett.
Störungen der kapillären Permeabilität durch zentral neurogene Effekte der Adrenergika sind in der Literatur verschiedentlich beschrieben worden (29, 40, 66, 136).
Einzelne Autoren fanden bei Lungenödemen, die sich nach hohen Adrenergikadosen entwickelt hatten, erhöhte Histamin- und Bradykininkonzentrationen im Gewebe (126, 136).
Desweiteren ist eine unmittelbar toxische Wirkung der adrenergischen Substanzen an der kapillären Basalmembran ebenso denkbar wie ein Einfluß der unter Tokolyse entstehenden Azidose. Einschränkend weisen Strigl und Mitarbeiter darauf hin, daß die tierexperimentell zur Induktion von Lungenödemen verwandten Sympathomimetikadosierungen um ein Vielfaches höher sind als die zur Tokolyse eingesetzten Betamimetikamengen.

Außer ihren pulmonalen Wirkungen besitzen die Betamimetika weitere Eigenschaften, denen eine ödembegünstigende Rolle zugeschrieben wird. Hierbei sind zu nennen: eine Wasser- und Elektrolytretention aufgrund einer verstärkten Aldosteronwirkung (72, 95), Elektrolytveränderungen (72, 95, 134), Azidose (134), eventuelle Herzmuskelschädigungen (45, 172, 175) und ein Zustand relativer negativer Inotropie nach abruptem Absetzen des Tokolytikums.

Strigl und Mitarbeiter sind, übereinstimmend mit anderen Autoren (17, 86) der Ansicht, daß zur Entwicklung eines pulmonalen Ödems unter tokolytischer Therapie neben den

Betaadrenergika auch zahlreiche andere Faktoren beitragen können. Hierzu zählen in erster Linie die physiologischen Veränderungen in der Schwangerschaft wie vermehrte Wassereinlagerung (100), Hypervolämie (86, 100), besonders ausgeprägt bei Mehrlingen und postpartal (100), Kapillarwandalterationen (100, 136) und Hypoproteinämie (86); daneben Vorerkrankungen der Schwangeren (kardiale, pulmonale und renale Erkrankungen, Diabetes mellitus, Anämie), direkt mit Schwangerschaft und Geburt zusammenhängende Faktoren (EPH-Gestose, Fruchtwasserembolie, eingeschränkte Atemexkursion bei fortgeschrittener Schwangerschaft, erhöhter Sympathikotonus unter der Geburt, Kopftieflage bei Sectio, Aspiration bei Narkoseeinleitung zur Sectio) und therapeutische Maßnahmen wie großzügige Infusionstherapie (86, 156), zusätzliche Kortikosteroidmedikation (54, 63, 86) und Wehenmittelgabe.
Angesichts der vielfältigen prädisponierenden bzw. pathogenetischen Faktoren erscheint die Entstehung eines Lungenödems unter wehenhemmender Therapie im Extremfall durchaus möglich. Strigl und Mitarbeiter sind jedoch gleichzeitig der Meinung, daß bei Berücksichtigung der therapeutischen und sonstigen Risiken durch geeignete Vorkehrungen das Auftreten von Komplikationen drastisch reduziert werden kann.

Zu teilweise gegensätzlichen Ergebnissen kamen die Arbeitsgruppen um Hankins (78) und Hauth (79), die bei Affen die Auswirkungen einer Ritodrininfusion auf das Herz-Kreislaufsystem, die Lunge und den Elektrolyt-Wasserhaushalt untersuchten.

Sie fanden eine signifikante Natrium- und Flüssigkeitsretention bei konstant bleibendem Serum-Natriumspiegel, einen Abfall des kolloidosmotischen Druckes (KOD) und des Hämatokrits, jedoch ohne Änderung des Plasmavolumens. Der extrazelluläre Wassergehalt des Gesamtorganismus nahm um das Doppelte zu; eine Ausnahme bildete lediglich die Lunge, deren extravaskulärer Flüssigkeitsgehalt - vermutlich aufgrund eines gesteigerten Lymphabstroms - unverändert blieb. Pulmonalarteriendruck (PAP) und zentralvenöser Druck (ZVD) zeigten keine signifikanten Änderungen; dagegen kam es zu einem Anstieg des pulmo-

nalkapillären Verschlußdruckes (PCWP), dessen Ursache in einer längerdauernden Ritodrinexposition oder einer betamimetisch bedingten akuten Myokardischämie zu suchen wäre. Aus ihren Befunden schließen die Autoren, daß der allmähliche Anstieg des PCWP - und damit eine sich ankündigende Linksherzinsuffizienz - in Verbindung mit einem abfallenden KOD, der den Ausstrom von Natrium und Flüssigkeit in das Interstitium begünstigt, als wahrscheinlichste Ursache eines hydrostatisch bedingten Lungenödems anzusehen ist. Eine direkte Verletzung der pulmonalen Kapillarmembran durch Ritodrin konnte nicht nachgewiesen werden; ebenso spricht die fehlende Zunahme des Plasmavolumens gegen eine Hypervolämie als ursächlichen Faktor.

In kürzlich publizierten Tierversuchen konnten Conover und Mitarbeiter (43) zeigen, daß Ritodrin den physiologischen Mechanismus der hypoxisch bedingten pulmonalen Vasokonstriktion (HPV) merklich hemmt.
Dieser Reflex sorgt für eine adäquate Anpassung der regionalen Durchblutung an die Ventilationsverhältnisse, indem Blut an minderbelüfteten Arealen vorbeigeführt wird.
Klinische Bedeutung kann die Abnahme der HPV für den Fall erlangen, daß sich während einer wehenhemmenden Therapie mit Ritodrin ein Lungenödem entwickelt. Das Unvermögen, ödematöse, hypoxische Lungenbezirke von der Zirkulation auszuschließen führt zu einer Verstärkung des bereits bestehenden Ventilations-Perfusions-Mißverhältnisses.
Conover und seine Mitarbeiter können mit ihren Versuchsergebnissen keine eindeutigen Aussagen über akute morphologische Schädigungen der Lunge durch Ritodrin treffen; dennoch scheint ihnen das pulmonale Ödem unter Ritodrintherapie zumindest teilweise auf hydrostatischen Mechanismen zu beruhen.

E. Diskussion

Die bisherigen Veröffentlichungen in der Literatur zeigen, daß bei allen klinisch angewandten Betamimetika pulmonale Ödeme aufgetreten sind.Die Häufigkeit der kardiopulmonalen Komplikationen scheint dabei von der Verbreitung des jeweiligen Tokolytikums abzuhängen; lediglich im Fall des Terbutalins wurde eine vermehrte Komplikationsrate beobachtet, deren Grund in der chemischen Struktur der Substanz liegen könnte.

I. Diskutierte Pathomechanismen der Lungenödementstehung

Bei einer Zusammenstellung der veröffentlichten Kasuistiken und klinischen Studien lassen sich die vielfältigen Pathomechanismen, die für die Entwicklung pulmonaler Ödeme unter Tokolyse verantwortlich gemacht werden, in drei Gruppen unterteilen.

1. Präexistente Erkrankungen

In einzelnen Fällen bestanden anamnestisch bekannte oder nach Manifestation des Lungenödems diagnostizierte Erkrankungen.Besonders hervorzuheben sind hierbei eine vermutlich virusbedingte Myokarditis, ein Vorhofseptumdefekt und 3 Fälle mit Mitralklappenfehlern (11, 17, 27, 129,130). 2 Patientinnen litten zu Beginn der tokolytischen Therapie an einer Bronchitis bzw. einem fieberhaften Infekt mit Husten und eitrigem Sputum (45, 50).Bei 2 Schwangeren trat im Laufe der ersten beiden Behandlungstage eine Pneumonie auf bzw. wurde der Verdacht einer Virus- oder Mykoplasmenpneumonie geäußert (59, 117), in einem 3. Fall zeigte sich am 2. postpartalen Tag nach Abklingen des Lungenödems eine Unterlappenpneumonie (117).
Die überwiegende Zahl der Lungenödeme trat jedoch bei gesunden Schwangeren auf.

2. Physiologische und pathologische Veränderungen in der Schwangerschaft

Hierzu zählen:

- die Flüssigkeitsretention und Hypervolämie des graviden Organismus (2, 48, 50, 85, 90, 125, 150, 179),
- die hieraus resultierende erhöhte Herzkreislaufbelastung (2, 4, 85, 90, 112, 130, 150),
- die graduell noch gesteigerten Anforderungen bei Mehrlingsschwangerschaften (4, 90, 130),
- die postpartal auftretenden kardiovaskulären Belastungen (112, 146),
- die EPH-Gestose als häufigste schwangerschaftsabhängige Erkrankung (65, 146).

3. Medikamentenbedingte Veränderungen

3.1. Pathogenetische Effekte der ß-mimetischen Tokolytika

Die meisten Autoren sehen in den Wirkungen der Betamimetika auf das Herzkreislaufsystem und/ oder den Elektrolyt- und Wasserhaushalt ursächliche Faktoren für die Entstehung pulmonaler Ödeme.

a) Hämodynamische Effekte der Betamimetika:
   - positiv inotrope und chronotrope Wirkung mit daraus resultierender Tachykardie, Erhöhung des Herzzeitvolumens und gesteigerter Herzarbeit (4, 85, 88, 90, 112, 130),
   - periphere Vasodilatation mit nachfolgender Steigerung des zirkulierenden Blutvolumens und Rückverteilung des Blutes zu bestimmten Organsystemen (50, 85),
   - pulmonale Gefäßerweiterung und Stase (146).

b) Antidiuretische Eigenschaften der Betamimetika:
   - Konzentrationserhöhung von Antidiuretischem Hormon (ADH) und Renin im Serum (72, 75, 125, 145), z. T. auch des Aldosterons (125),

-dadurch bedingte verminderte Natrium- und Wasserausscheidung mit konsekutiver Hypervolämie und Kreislaufbelastung (4, 19, 88, 112, 125, 179).

c) Kardiotoxizität:
Die von einigen Verfassern angeschuldigte Kardiotoxizität der Betamimetika (4, 15, 17, 48, 85, 112) ist neueren Untersuchungen zufolge bei der klinisch üblichen Dosierung pathogenetisch ohne größere Bedeutung (107).

d) Weitere, von einzelnen Autoren diskutierte pathogenetische Faktoren:
- direkte pulmotoxische Wirkung der Betamimetika (48),
- paradoxe postkapilläre Vasokonstriktion (19, 85),
- permeabilitätssteigernde Wirkung an Membranen (19, 128, 146),
- durch Hypokaliämie herabgesetzte kardiale Funktion (45, 59),
- durch abrupten Betamimetikaentzug hervorgerufener relativ negativ inotroper Zustand (88, 137, 155).

Einzelne Untersucher haben unter Anwendung invasiver Meßmethoden verschiedene hämodynamische Parameter unter Tokolyse bzw. kurz nach Auftreten eines pulmonalen Ödems bestimmt. Die Ergebnisse lassen berechtigte Zweifel an einer kardialen Ursache der Lungenödeme aufkommen.

Benedetti und Mitarbeiter (19) führten bei einer ihrer Patientinnen mit Hilfe eines pulmonalen Einschwemmkatheters Messungen im kleinen Kreislauf durch.
Kurz nach der Manifestation eines pulmonalen Ödems unter Terbutalintokolyse beobachteten sie Normalwerte des Pulmonalarteriendruckes, des pulmonalkapillären Verschlußdruckes und des Lungengefäßwiderstands.
Die Entstehung der pulmonalen Komplikation wird ihrer Ansicht nach am ehesten von einer vorübergehenden Stei-

gerung der Membranpermeabilität der Lungenkapillaren verursacht.

Curtius und Mitarbeiter (48) beobachteten etwa 12 Stunden nach Entwicklung des Lungenödems bei ihrer Patientin einen leicht erhöhten Pulmonalkapillarmitteldruck und ein Herzzeitvolumen im Normbereich.
Sie schlossen daraus, daß die Lungenveränderungen zu diesem Zeitpunkt nicht mehr auf einem kardialen Versagen beruhen.

Wolff und Mitarbeiter (180) untersuchten an einer Gruppe von 40 Schwangeren mittels Pulmonaliskatheter Veränderungen im kleinen Kreislauf während tokolytischer Behandlung. Lediglich bei 3 Patientinnen konnten sie pathologisch erhöhte Druckwerte in der Arteria pulmonalis feststellen; diese standen jedoch in enger Beziehung zu dem gesteigerten Herzzeitvolumen und bildeten sich nach Dosisreduktion bzw. Absetzen der Betaadrenergika rasch zurück.
Hinweise auf eine Herzinsuffizienz bestanden nicht.

Auch die echokardiographischen Untersuchungen von Wagner und Mitarbeitern (167) an schwangeren Patientinnen während betamimetischer Behandlung sprechen gegen eine Herzinsuffizienz als Ursache des Lungenödems.

Der zweite pathogenetisch wichtige Aspekt, mit dem sich verschiedene Autoren befaßt haben, ist die antidiuretische Eigenschaft der Betamimetika.

Vor allem Grospietsch und Mitarbeiter beschäftigten sich mit den Auswirkungen der tokolytischen Therapie auf die Nierenfunktion und den Wasser- und Elektrolythaushalt.
In zahlreichen klinischen und tierexperimentellen Studien (67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75) konnten sie nachweisen, daß Betamimetika eine renal bedingte Flüssigkeitsretention hervorrufen. Dabei sind in erster Linie 4 Pathomechanismen

wirksam:
- eine Abnahme der Nierendurchblutung,
- eine verringerte glomeruläre Filtration, die einerseits durch hämodynamische Veränderungen, andererseits durch einen erhöhten Plasmareninspiegel hervorgerufen wird,
- eine Retention freien Wassers durch gesteigerte Serumkonzentration des Antidiuretischen Hormons,
- eine vermehrte Natrium- und Flüssigkeitsrückresorption im proximalen Tubulus, ausgelöst durch renale ß-Rezeptoren.

Aufgrund ihrer klinischen und tierexperimentellen Beobachtungen sehen Grospietsch und Mitarbeiter einen ursächlichen Zusammenhang zwischen den Störungen des Wasser-Elektrolythaushaltes und der Lungenödementstehung; hieraus entwickeln sie folgende pathophysiologische Vorstellungen:
- die Flüssigkeitsretention der Betaadrenergika führt zu einer Senkung des kolloidosmotischen Drucks,
- die betamimetisch bedingte Steigerung des Herzzeitvolumens bewirkt neben intrapulmonalen Shuntbildungen und Veränderungen im präkapillaren Bereich einen erhöhten hydrostatischen Druck,
- Betamimetika erhöhen die Membranpermeabilität von Kapillaren und Zellen für Wasser und Natrium.

Das Resultat dieser betaadrenergischen Effekte ist eine interstitielle Flüssigkeitsvermehrung im gesamten Organismus einschließlich der Lunge. Klinisch treten diese Veränderungen wegen ihres geringen Umfanges zunächst nicht in Erscheinung; kommen jedoch weitere, den Salz-Wasserhaushalt beeinflußende Faktoren hinzu, so ist die Entwicklung eines manifesten Lungenödems für Grospietsch und Mitarbeiter durchaus vorstellbar.

Auch Philipsen und Mitarbeiter (125) konnten in ihrer klinischen Studie eine Flüssigkeitsretention während Ritodrintokolyse beobachten.
Sie beschränkte sich allerdings auf die Patientinnengruppe, die isotone Kochsalzlösung als Trägersubstanz erhielt.
Die antidiuretischen Eigenschaften des Ritodrins, die sich

in einer Erhöhung des Renin- und Aldosteronplasmaspiegels zeigen, bedingen nach Meinung der Verfasser eine nicht kompensierbare Hypervolämie, die schließlich zu einem Lungenödem führen kann.

3.2. Pathogenetische Effekte der Glukokortikoide

Die Rolle der Glukokortikoide bei der Lungenödementstehung ist nach wie vor ungeklärt.
Zu Beginn der medikamentösen Wehenhemmung mit ß-adrenergischen Substanzen hatte es den Anschein, daß lediglich die kombinierte Betamimetikum-Kortikoidanwendung zu kardiopulmonalen Zwischenfällen führen könne.
Inzwischen häufen sich jedoch die Berichte über pulmonale Ödeme ohne gleichzeitige Steroidapplikation (2, 11, 17, 45, 49, 65, 76, 85, 89, 90, 117, 125, 129).
Eine ödemfördernde oder -auslösende Rolle wird in erster Linie den mineralokortikoiden, flüssigkeitsretinierenden Eigenschaften der Steroide zugeschrieben (48, 50, 59, 85, 90, 146, 160, 179).
Daneben sind vereinzelt diskutiert worden: ein Abfall des kolloidosmotischen Drucks aufgrund der katabolen Kortikoidwirkung (179), eine Verstärkung der Kardiotoxizität der Betamimetika (48) und ein direkter, permeabilitätssteigernder Effekt auf die pulmonalen Membranen (19, 128).
Einige Autoren konnten keinerlei Hinweise für eine Beteiligung der Glukokortikoide an der Entstehung pulmonaler Komplikationen finden (89, 125).

3.3. Pathogenetische Effekte der Prostaglandinsynthesehemmer

Prostaglandinsynthesehemmer sind vereinzelt als "sekundäre Tokolytika" bei ungenügender Wirksamkeit der betamimetischen Therapie angewandt worden.
Auch in 2 der hier beschriebenen Kasuistiken (48, 161) kamen Acetylsalicylsäure bzw. Indometacin unterstützend zum Einsatz.

Nach der Gabe von Acetylsalicylsäure (ASS) in rheumatischen Dosierungen ist das Auftreten von Lungenödemen bzw. einer Schocklunge beim Menschen beschrieben worden (28, 31, 148). Zwischen der Entwicklung dieser pulmonalen Komplikationen und der hemmenden Wirkung der ASS auf die Prostaglandinsynthese wird ein ursächlicher Zusammenhang angenommen.

Die Prostaglandine (PG) sind eine Substanzgruppe mit umfangreichen biologischen Aktivitäten, beteiligt an zahlreichen physiologischen und pathophysiologischen Vorgängen(104). Auch in der Niere kommen den PG wichtige Funktionen zu; bedeutsam sind dabei die vasodilatatorisch und natriuretisch wirkenden PGE_2 und PGI_2 (Prostacyclin), die unter physiologischen Bedingungen für die Feinregulierung der Nierendurchblutung verantwortlich sind (130a). Im Falle einer Beeinträchtigung der renalen Blutversorgung (z. B. Streß- oder Schocksituation) sorgen PGE_2 und/oder PGI_2 für einen gesteigerten Blutfluß zu den am schlechtesten mit Sauerstoff versorgten und damit nekrosegefährdeten Nierenmarkbezirken.

Eine Blockierung der renalen Prostaglandine durch Gabe von PG-synthesehemmern hätte somit Nierenfunktionsstörungen zur Folge, die die Entstehung eines Lungenödems begünstigen könnten.

Eine ebenfalls wesentliche Rolle spielen die PG bei der Regulation des Natrium- und Wasserhaushaltes.

Das Antidiuretische Hormon (ADH) fördert die PGE_2-Synthese in der Niere; dieses wiederum antagonisiert die Wirkung des ADHs im Sinne eines negativen Feed-back-Mechanismus. Wie tierexperimentelle und humanpharmakologische Untersuchungen gezeigt haben, führt eine Hemmung der renalen PGE_2- Bildung durch PG-synthesehemmstoffe zu einer Wirkungsverstärkung des ADHs mit nachfolgender, ausgeprägter Einschränkung der Urinausscheidung und starker Reduktion der freien Wasserclearance.

Desweiteren verursacht die durch ASS oder Indometacin unterdrückte renale PG-bildung eine Natrium- und Wasser-

retention, da der hemmende Effekt der PG auf die Natriumreabsorption in den Nierentubuli ebenfalls blockiert ist.

Die dargestellten Veränderungen lassen den Schluß zu, daß die gemeinsame Anwendung von PG-synthesehemmern, betamimetisch wirkenden Tokolytika und Kortikosteroiden im Rahmen einer medikamentösen Wehenhemmung durchaus zur Entwicklung eines pulmonalen Ödems führen kann (130a).

Erwähnt werden sollten auch die Auswirkungen der plazentagängigen PG-synthesehemmstoffe auf den fetalen bzw. kindlichen Organismus. Im Vordergrund steht dabei die Gefahr eines vorzeitigen Verschlusses des Ductus arteriosus Botalli; daneben spielen Interferenzen der Pharmaka mit Faktoren der Blutgerinnung und der neonatalen Leber- und Nierenfunktion eine Rolle (104, 130a).

Angesichts dieser vielfältigen Nebenwirkungen ist eine zusätzliche Applikation von PG-synthesehemmern als "sekundäre Tokolytika" abzulehnen.

II. Prädisponierende Faktoren für die Lungenödementstehung bei Betamimetikatherapie

Die Mehrzahl der Autoren vertritt die Ansicht, daß es sich bei der Lungenödementstehung unter Tokolyse um ein multifaktorielles Geschehen handelt.
Die bisher gewonnenen Erkenntnisse lassen eine Vielzahl solcher prädisponierender Faktoren erkennen:

1. Mütterliche Risikofaktoren

- kardiovaskuläre Erkrankungen (Herzvitien, Rhythmusstörungen, entzündliche Veränderungen, Hypertonie)
- pulmonale Erkrankungen (pulmonale Hypertonie)
- sonstige internistische Krankheitsbilder (Nierenerkrankungen, Diabetes mellitus, Hyperthyreose, Anämie,

Hypokaliämie)
(17, 48, 69, 73, 85, 119, 155)

2. Schwangerschaftsbedingte Risikofaktoren

- EPH-Gestose
- Mehrlingsgraviditäten
- schwangerschaftsspezifische Veränderungen des Organismus (Hypervolämie, Wasserretention, Kapillarwandalterationen, Hypoproteinämie)
- Fruchtwasserembolie
- Vena-cava-Kompressionssyndrom
- im Rahmen einer Sectio (Kopftieflage, Aspiration bei Narkoseeinleitung)
- vermehrte kardiale Belastungen in der postpartalen Periode
(4, 17, 48, 65, 69, 73, 85, 90, 119, 155)

3. Therapiebedingte Risikofaktoren

- zusätzliche Kortikosteroidtherapie
- zusätzliche Gabe von Prostaglandinsynthesehemmern oder wehenfördernden Pharmaka
- reichliche Infusions- und Trinkmengen, Salzlösungen
(4, 48, 65, 69, 73, 85, 119, 155)

III. Prävention

Um die Entwicklung eines Lungenödems während betamimetischer Therapie zu verhüten, werden folgende Maßnahmen empfohlen:
Vor jeder medikamentösen Wehenhemmung sollte eine eingehende Anamnese und Befunderhebung mit sorgfältiger klinischer Untersuchung der Patientin erfolgen; eine strenge Indikationsstellung und die Beachtung der Kontraindikationen sind ebenfalls Voraussetzungen.

Weiterhin ist die routinemäßige Ableitung eines EKGs und die laborchemische Bestimmung verschiedener Blutwerte wie Hämoglobin, Hämatokrit, Elektrolyte, eventuell auch Blutzucker und Kreatinin erforderlich.

Während der Tokolyse sollte eine kontinuierliche Überwachung von Mutter und Fetus gewährleistet sein; neben der Beachtung klinischer Symptome ist vor allem die Bilanzierung des Flüssigkeitshaushaltes wesentlich:
Begrenzung der Flüssigkeitszufuhr auf 1500 - 2000 ml/die,
engmaschige Kontrolle von Ein-und Ausfuhr,
tägliche Elektrolyt- und Hämoglobin-Hämatokritbestimmung,
Gewichtskontrolle.
Die betamimetisch bedingte Herzfrequenzsteigerung sollte Werte von 120 - 140 Schlägen/Minute nicht übersteigen.

Durch die Beachtung dieser Richtlinien läßt sich das Risiko kardiopulmonaler Komplikationen unter wehenhemmender Therapie auf ein Minimum reduzieren.
(2, 4, 11, 18, 54, 73, 77, 85, 90, 112,119, 125, 130, 179)

IV. Therapie

Die Behandlung des manifesten Lungenödems ist symptomatisch und besteht zunächst in einem Absetzen der Betamimetika, Zufuhr von Sauerstoff über Nasensonde oder Maske und in der Gabe von Diuretika (19, 167).
In der Mehrzahl der dargestellten Fälle kam es aufgrund dieser Maßnahmen zu einer raschen Rückbildung des Ödems und Besserung der klinischen Symptome.
In etlichen Kasuistiken jedoch (11, 17, 24, 38, 45, 48, 49, 50, 59, 86, 88, 112, 117, 135, 179) erforderte die Schwere des Krankheitsbildes eine intensivmedizinische Therapie mit endotrachealer Intubation und mechanischer Ventilation mit positiv endexspiratorischen Drucken (PEEP). Außerdem wurden fast alle Patientinnen digitalisiert und mit z.T. sehr ho-

hen Diuretikadosen behandelt. Weiterhin kamen in Einzelfällen Katecholamine (Dopamin, Dobutamin, Norfenefrin, Noradrenalin), Kortikosteroide, Antibiotika und Antikoagulantien zur Anwendung.
Ein Autor weist darauf hin (17), daß die im Rahmen der Intensivtherapie eingesetzten Katecholamine ebenfalls kardiotoxische Eigenschaften aufweisen können; ihr Einsatz sollte daher mit der entsprechenden Zurückhaltung erfolgen.

In neueren Arbeiten wird die Gabe von Digitalispräparaten bei der Behandlung des Lungenödems unter Tokolyse abgelehnt, da nach Ansicht der Verfasser eine Herzinsuffizienz ursächlich nicht vorliegt (167) und bei der betamimetisch bedingten Hypokaliämie zusätzlich die Gefahr von Rhythmusstörungen droht (19, 167).

F. Zusammenfassung

Das mütterliche Lungenödem stellt eine der bedrohlichsten Komplikationen der medikamentösen Wehenhemmung mit ß-mimetisch wirksamen Substanzen dar. Seine Entwicklung ist zwar selten, mit zunehmender Verbreitung der intravenösen Tokolyse jedoch häufen sich die Berichte über kardiopulmonale Nebenwirkungen.
Eine Durchsicht der Literatur zeigt, daß bei allen klinisch angewandten ß-adrenergischen Tokolytika pulmonale Ödeme beobachtet worden sind.

In der Arbeit wird über 91 in den letzten Jahren veröffentlichte Kasuistiken berichtet; die Mehrzahl der Fälle findet sich dabei unter wehenhemmender Behandlung mit Terbutalin (34) und Ritodrin (23), es folgen Fenoterol (16), Isoxsuprin (8), Buphenin und Salbutamol (je 5). 57 Patientinnen erhielten gleichzeitig Glukokortikoide zur fetalen Lungenreifung; in 21 Fällen handelte es sich um Mehrlingsschwangerschaften (20mal Zwillinge, einmal Drillinge). Drei der kardiopulmonalen Komplikationen nahmen für die Mutter einen tödlichen Ausgang.

Hinsichtlich der pathogenetisch wirksamen Mechanismen gehen die Meinungen der Autoren auseinander; für die Entwicklung eines Lungenödems unter Tokolyse scheint das Zusammenspiel folgender Faktoren notwendig zu sein:

1. vorbestehende Erkrankungen der Schwangeren,
2. Veränderungen bzw. Erkrankungen des mütterlichen Organismus, die mit Schwangerschaft und Geburt unmittelbar zusammenhängen und
3. medikamentenbedingte Wirkungen, in erster Linie hervorgerufen durch die zur Wehenhemmung eingesetzten Pharmaka.

Der letztgenannten Gruppe messen die meisten Autoren die größte pathogenetische Bedeutung bei.

Die wichtigste Rolle spielen dabei die Beta-Adrenergika; einerseits ist ein flüssigkeitsretinierender, antidiuretischer Effekt der Betamimetika nachgewiesen worden, zum anderen werden durch Beta-Adrenergika hervorgerufene Änderungen der Hämodynamik im großen und kleinen Kreislauf bzw. Störungen der Permeabilität im kapillaren Bereich für eine Flüssigkeitsverlagerung aus dem Gefäßbereich ins Interstitium verantwortlich gemacht.
Die tierexperimentell und in der Gewebekultur beobachtete Kardiotoxizität der Betamimetika scheint bei der klinisch üblichen Dosierung ursächlich ohne Bedeutung zu sein.

In der Mehrzahl der Veröffentlichungen sind neben den Betamimetika Glukokortikoide zur Induktion der fetalen Lungenreife eingesetzt worden; ihr Einfluß auf die Ödementstehung konnte bisher nicht geklärt werden.

Von der Anwendung eines Prostaglandinsynthesehemmers zusätzlich zum Betamimetikum wird aufgrund zahlreicher Nebenwirkungen abgeraten.

G. Literatur

1) ABDUL-KARIM, R. W. and BEYDOUN, S. N. (1981)
Premature Labor. p. 1457 - 1469, in: Iffy, L. and H.A. Kaminetzky: Principles and Practice of Obstetrics and Perinatology. Vol.2, New York, Chichester, Brisbane, Toronto: John Wiley & Sons

2) ABRAMOVICI, H., LEWIN, A., LISSAK, A. and PALANT,A.(1980)
Maternal Pulmonary Edema Occuring after Therapy with Ritodrine for Premature Uterine Contractions.
Acta Obstet. Gynecol. Scand. 59, 555

3) AHLQUIST, R. P. (1948)
A study of the adrenotropic receptors.
Am. J. Physiol. 153, 586 - 600

4) ALPER, M. and COHEN, W.R. (1983)
Pulmonary Edema Associated with Ritodrine and Dexamethasone Treatment of Threatened Premature Labor.
J. Reprod. Med. 28, 349 - 352

5) AKERLUND, M. and ANDERSSON, K.-E. (1976)
Effects of terbutaline on human myometrial activity and endometrial blood flow.
Obstet. Gynecol. 47, 529 - 535

6) ANDERSSON,K.-E., INGEMARSSON,I. and PERSSON,C.G.A.(1973)
Relaxing effects of ß-receptor stimulators in isolated gravid human myometrium.
Life Sci 13, 335 - 344

7) ANDERSSON,K.-E., INGEMARSSON,I. and PERSSON,C.G.A.(1975)
Effects of terbutaline on human uterine motility at term.
Acta Obstet. Gynecol. Scand. 54, 165 - 172

8) ANDERSSON, K.-E., BENGTSSON, L. PH., GUSTAFSON, I. and INGEMARSSON, I. (1975)
The relaxing effect of terbutaline on the human uterus during term labor.
Am. J. Obstet. Gynecol. 121, 602 - 609

9) AUER, J. and GATES, F. L. (1917)
Experiments on the causation and amelioration of adrenalin pulmonary edema.
J. Exp. Med. 26, 201 - 220

10) AULEPP, H., BELLMANN, O., BENTHIN, D. und LANG, N. (1978)
Maternale EKG-Veränderungen unter Akut-Tokolyse. S. 120 - 123, in: Jung, H. und E. Friedrich: Fenoterol (Partusisten) bei der Behandlung in der Geburtshilfe und Perinatologie. Stuttgart: Thieme

11) BABENERD, J. und FLEHR, I. (1979)
Mütterliche Zwischenfälle unter der Tokolyse mit Fenoterol.
Med. Welt 30, 537 - 541

12) BABENERD, J. und KYRIAKIDIS, K. (1979)
Wehenhemmung durch Azetylsalicylsäure.
Fortschr. Med. 97, 463 - 466

13) BAILLIE, P., MEEHAN, F. P. and TYACK, A. J. (1970)
Treatment of premature labour with orciprenaline.
Br. Med. J. 1970 IV, 154 - 155

14) BARDEN, T. P. (1977)
Premature Labor, p. 109 - 127 in: Pitkin, R. M. and J. R. Scott: The Year Book of Obstetrics and Gynecology. Chicago, London: Year Book Medical Publishers.

15) BASS, O., FRIEDEMANN, M. und KÜNZLI, H. (1979)
Ein Fall von akuter Linksherzinsuffizienz unter Tokolyse mit ß-Stimulation.
Schweiz. Med. Wochenschr. 109, 1427 - 1430

16) BELLMANN, O. (1977)
Prolaktin in der Schwangerschaft und im Wochenbett - zu Sekretion, Regulation und Funktion.
Gynäkologe 10, 66 - 83

17) BENDER, H. G., GOECKENJAN, G., MEGER, CH. und MÜNTEFERING, H. (1977)
Zum mütterlichen Risiko der medikamentösen Tokolyse mit Fenoterol (Partusisten).
Geburtshilfe Frauenheilkd. 37, 665 - 674

18) BENEDETTI, T. J. (1983)
Maternal complications of parenteral ß-sympathomimetic therapy for premature labor.
Am. J. Obstet. Gynecol. 145, 1 - 6

19) BENEDETTI, T. J., HARGROVE, J. C. and ROSENE, K. A. (1982)
Maternal Pulmonary Edema during Premature Labor Inhibition.
Obstet. Gynecol. / Suppl. / 59, 33S - 37S

20) BENEDETTI, T. J., COTTON, D. B., READ, J. C. and MILLER, F. C. (1980)
Hemodynamic observations and severe pre-eclampsia with a flow directive pulmonary artery catheter.
Am. J. Obstet. Gynecol. 136, 465 - 470

21) BERK, J. L., HAGEN, J. F., KOO, R., BEYER, W., DOCHAT, G. R., RUPRIGHT, M. and NOMOTO, S. (1973)
Pulmonary Insufficiency Caused by Epinephrine.
Ann. Surg. 178, 423 - 434

22) BERSCH, W. und BÜHLER, F. (1972)
Pathologische Anatomie der sogenannten Epinephrin-Myokarditis beim Menschen.
Verh. Dtsch. Ges. Pathol. 56, 502 - 509

23) BIENIARZ, J., IVANKOVICH, A. and SCOMMEGNA, A. (1974)
Cardiac output during ritodrine treatment in premature labor.
Am. J. Obstet. Gynecol. 118, 910 - 920

24) BIRCH, C. D. (1980)
Lungeödem i forbindelse med ritodrinbehandling.
Ugeskr. Laeger 142, 2194 - 2195

25) BISHOP, E. H. and WOUTERSZ, T. B. (1961)
Isoxsuprine, a myometrial relaxant: preliminary report.
Obstet. Gynecol. 17, 442 - 445

26) BLOUIN, D., MURRAY, M. A. F. and BEARD, R. W. (1976)
The effect of oral ritodrine on maternal and fetal carbohydrate metabolism.
Br. J. Obstet. Gynaecol. 83, 711 - 715

27) BLUM, M. et BELHASSEN, R. (1981)
Un cas de complication du traitement par ritodrine chez une cardiaque non diagnostiquée hospitalisée pour contractions prématurées
Rev. fr. Gynécol. Obstét. 76, 251 - 253

28) BOWERS, R. E., BRIGHAM, K. L. and OWEN, P. J. (1977)
Salicylate Pulmonary Edema: The Mechanism in Sheep and Review of the Clinical Literature.
Am. Rev. Respir. Dis. 115, 261 - 268

29) BRASHEAR, R. E. and ROSS, J. C. (1971)
Circulating betaadrenergic stimulator during elevated cerebrospinal fluid pressure.
Arch. Intern. Med. 127, 748 - 753

30) BRITTAIN, R. T., FARMER, J. B., JACK, D., MARTIN, L. E. and SIMPSON, W. T. (1968)
α-[(t-Butylamino)methyl]-4-hydroxy-m-xylene-α,α'-diol (AH.3365): a Selective ß-Adrenergic Stimulant.
Nature 219, 862 - 863

31) BRODERICK, TH. W., REINKE, R. T. and GOLDMAN, E. (1976)
Salicylate - induced pulmonary edema.
Am. J. Roentgen. 127, 865 - 866 (1976)

32) BRODEY, P. A., FISCH, A. E. and HUFFAKER, J. (1981)
Acute Pulmonary Edema Resulting from Treatment for Premature Labor.
Radiology 140, 631 - 633

33) BROWN, A. A. und WILLOUGHBY, D. A. (1973)
Morphologische Veränderungen der Rattenlunge bei drei Schocktypen. S. 21 - 36 in: HABERLAND, G. L. und LEWIS, D. H.: Neue Aspekte in der Trasylol-therapie 6 (Die Schocklunge). Stuttgart, New York: Schattauer

34) BURNELL, R. H. and MAXWELL, G. W. (1971)
The cardiovascular effects of terbutaline.
Eur. J. Pharmacol. 15, 383 - 389

35) BURCH, G. E. (1977)
Heart disease and pregnancy.
Am. Heart J. 93, 104 - 116

36) CARITIS, S. N., EDELSTONE, D. I. and MUELLER-HEUBACH, E. (1979)
Pharmacologic inhibition of preterm labor.
Am. J. Obstet. Gynecol. 133, 557 - 578

37) CARITIS, S. N., MUELLER-HEUBACH, E., MORISHINAN, H. O. and EDELSTONE, D. I. (1977)
Effects of terbutaline on cardiovascular state and uterine blood flow in pregnant ewes.
Obstet. Gynecol. 50, 603 - 606

38) CARSTENSEN, M. und HAFERKORN, D. (1979)
Komplikationen im Zusammenhang mit der Verabreichung von ß-Sympathikomimetika.
Arch. Gynecol. 228, 143 - 144

39) CARSTENSEN, M. H., BAHNSEN, J. und STERZING, E. (1983)
Tokolyse mit ß-Sympathikomimetika allein oder in Kombination mit dem Kalziumantagonisten Verapamil?
Geburtshilfe Frauenheilkd. 43, 431 - 437

40) CASSEN, B., GUTFREUND, W. and MOODY, M. (1956)
Demonstration of central nervous medication of acute pulmonary edema, produced by intravenously administered epinephrine.
Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 93, 251 - 253

41) CHOO-KANG, Y. F. J., SIMPSON, W. T. and GRANT, I. W. B. (1969)
Controlled Comparison of the Bronchodilator Effects of Three ß-Adrenergic Stimulant Drugs Administered by Inhalation to Patients with Asthma.
Br. Med. J. 1969 II, 287 - 289

42) CLOSS, H. P., MEYER, J., JUNG, H. und FENDEL, H. (1978)
Einflüsse einer Akutbehandlung mit Fenoterol auf das mütterliche EKG und ihre klinische Bewertung. S. 123 - 129 in: Jung, H. und E. Friedrich: Fenoterol (Partusisten) bei der Behandlung in der Geburtshilfe und Perinatologie. Stuttgart: Thieme

43) CONOVER, W. B., BENUMOF, J. L. and KEY, T. C. (1983)
Ritodrine inhibition of hypoxic pulmonary vasoconstriction.
Am. J. Obstet. Gynecol. 146, 652 - 656

44) CONRADT, A., SCHLOTTER, C. M. und UNBEHAUN, V. (1977)
Lipolysis, ketonaemia, estrogen- and gestagen-concentrations during short time infusion therapy with betamimetics. p. 103 - 110 in: Weidinger, H.: Labour inhibition. Betamimetic drugs in obstetrics. Stuttgart, New York: Fischer

45) CONRADT, A., WEIDINGER, H. und WIEST, W. (1979)
Schweres Lungenödem unter Tokolyse: Entdeckung kausaler Faktoren durch ein "Präventionsprogramm".
Arch. Gynecol. 228, 144 - 145

46) COUTINHO, E. M., DE SOUSA, M. B., WILSON, K. H. and LANDESMAN, R. (1969)
Inhibitory action of new sympathomimetic amine (DU-21220) on the nongravid uterus.
Am. J. Obstet. Gynecol. 104, 1053 - 1056

47) CSAPÓ, A. I. and HERCZEG, J. (1977)
Arrest of premature labor by isoxsuprine.
Am. J. Obstet. Gynecol. 129, 482 - 491

48) CURTIUS, J. M., GOECKENJAN, G., STEYER, M. und HUST, M. (1980)
Lungenödem als Tokolyse-Komplikation.
Dtsch. Med. Wochenschr. 105, 1320 - 1324

49) DAUBERT, J. C., GOSSE, P., RIO, M., GRALL, J. Y., BOURDONNEC, C., PONY, J. C. et GOUFFAULT, J. (1978)
Myocardiopathies en cours de grossesse. Rôle possible des bêta-mimétiques.
Arch. Ma. Coeur, 71, 1283 - 1290

50) DAVIES, A. E. and ROBERTSON, M. J. S. (1980)
Pulmonary oedema after the administration of intravenous salbutamol and ergometrine.
Br. J. Obstet. Gynaecol. 87, 539 - 541

51) DECELLE, J. and VOKAER, R. (1972)
A clinical trial with ritodrine in threatened premature labour. p. 36 - 38 in: Baumgarten, K. and Wesselius-de Casparis , A.: Proceedings of the International Symposium on the Treatment of Fetal Risks. Baden, Austria

52) EGGERS, T. R., DOYLE, L. W. and PEPPERELL, R. J. (1979)
Premature labour.
Med. J. Aust. 1979 I, 213 - 216

53) EGGIMANN, U. (1971)
Dilydrin, ein ß-Mimetikum als Wehenhemmer.
Schweiz. Z. Gynäk. Geburtsh. 2, 209 - 220

54) ELLIOTT, H. R., ABDULLA, U. and HAYES, P. J. (1978)
Pulmonary oedema associated with ritodrine infusion and betamethasone administration in premature labour.
Br. Med. J. 1978 II, 799 - 800

55) ELLIOTT, J. P., O'KEEFFE, D. F., GREENBERG, P. and FREEMAN, R. K. (1979)
Pulmonary edema associated with magnesium sulfate and betamethasone administration.
Am. J. Obstet. Gynecol. 134, 717 - 719

56) EPSTEIN, M. F., NICHOLS, L. E. and STUBBLEFIELD, P. G. (1979)
Neonatal hypoglycemia after betasympathomimetic tocolytic therapy.
J. Pediatr. 94, 449 - 454

57) ERSOZ, N. and FINESTONE, S. C. (1971)
Adrenaline-induced pulmonary oedema and its treatment. A report of two cases.
Br. J. Anaesth. 43, 709 - 712

58) ESTEBAN-ALTIRRIBA, J., GAMISSANS, O., DURAN, P., CALAF, J. and RENE, A. (1972)
Administration of ß-mimetic agents to the mother as a conservative therapy in cases of intrapartum fetal acidosis. S. 198 - 208, in: Saling, E. und J. W. Dudenhausen: Perinatale Medizin, Bd. III, Stuttgart: Thieme

59) FELDING, C. and HASSELBACH, H. (1981)
Ante-Natal Pulmonary Edema and Metabolic Acidosis.
Acta Obstet. Gynecol. Scand. 60, 587 - 588

60) FENDEL, H., COOREMAN, G., CLAEYS, J., KLEESIEK, K., MEYER, J. und JUNG, H. (1979)
Einfluß von Fenoterol auf das mütterliche EKG, das herzmuskelspezifische Kreatinkinase-Isoenzym MB und auf die Serumelektrolyte.
Arch. Gynecol. 228, 151 - 153

61) FLECKENSTEIN, A., JANKE, J. und FLECKENSTEIN-GRÜN, G. (1978)
Kardiotoxische Wirkungen ß-adrenerger Tokolytika - Kardioprotektion durch Ca^{++}-Antagonisten. S. 54 - 67, in: Hillemanns H. G. und Trolp, R.: Kardiale Probleme bei der Tokolyse. Stuttgart: Enke

62) GAMISSANS, O., ESTEBAN-ALTIRRIBA, J. and MAIQUES, V. (1969)
Inhibition of human myometrial acitvity by a new ß-adrenergic drug (DU-21220).
Br. J. Obstet. Gynaecol. 76, 656 - 662

63) GERNER, R., HALBERSTADT, E. und LEPPIEN, G. (1978)
Das Verhalten von Elektrolyten in der Lunge unter kombinierter Fenoterol-Glukokortikoid-Medikation. S. 20 - 23, in: Jung, H. und E. Friedrich: Fenoterol (Partusisten) bei der Behandlung in der Geburtshilfe und Perinatologie. Stuttgart: Thieme

64) GERNER, R., HALBERSTADT, E. und WINCKLER, J. (1979)
Tierexperimentelle Untersuchungen zur Pathogenese des Lungenödems unter Tokolytika und Glukokortikoiden.
Arch. Gynecol. 228, 145 - 146

65) GLEICHER, N., BAZILE, F. and ELRAD, H. (1982)
Pulmonary Edema after Ritodrine Therapy in a Patient with Preeclampsia.
N. Engl. J. Med. 306, 174

66) GOLDENBERG, V. E., BUCKINGHAM, S. and SOMMERS, S. C. (1967)
Pulmonary Alveolar Lesions in Vagotomized Rats.
Lab. Invest. 16, 693 - 705

67) GROSPIETSCH, G. und FENSKE, M. (1979)
Effects of the sympathomimetic drug fenoterol on arterial and venous blood gases in female rabbits.
Pflügers Arch. / Suppl. /, 379, R 22

68) GROSPIETSCH, G., FENSKE, M. and DIETRICH, B. (1979)
The influence of the β_2-sympathomimetic drug fenoterol on urine excretion, body weight changes and central venous pressure in female rabbits.
Pflügers Arch. / Suppl. / 382, R 19

69) GROSPIETSCH, G., FENSKE, M. und KUHN, W. (1980)
Auftreten von Lungenödemen ohne Herzmuskelnekrosen unter β_2-sympathomimetischer Therapie mit Fenoterol. (Tierexperimentelle Untersuchungen am Kaninchen).
Z. Geburtshilfe Perinatol. 184, 328 - 338

70) GROSPIETSCH, G., FENSKE, M. und KUHN, W. (1981)
Pathophysiologie der Lungenödementstehung bei der tokolytischen Therapie mit Fenoterol.
Arch. Gynecol. 232, 504

71) GROSPIETSCH, G., SAUL, U. und FENSKE, M. (1980)
Reduction of urine excretion by fenoterol in waterloaded rabbits.
Pflügers Arch. / Suppl. / 384, R 35

72) GROSPIETSCH, G., GIRNDT, J., BIEREIGEL, U. und KUHN, W. (1978)
Wirkungen der Tokolyse auf das Renin-Angiotensin-System, verschiedene Nierenparameter und den Wasserhaushalt.
S. 170 - 178 in: Jung, H. und E. Friedrich: Fenoterol (Partusisten) bei der Behandlung in der Geburtshilfe und Perinatologie, Stuttgart: Thieme

73) GROSPIETSCH, G., GIRNDT, J., FENSKE, M. und KUHN, W. (1980)
Zur Frage des Lungenödems bei der tokolytischen Therapie.
Geburtshilfe Frauenheilkd. 40, 55 - 64

74) GROSPIETSCH, G., GIRNDT, J., KUHN, W. und BIEREIGEL, U. (1979)
Einfluß der tokolytischen Therapie auf den Wasserhaushalt.
Arch. Gynecol. 228, 141

75) GROSPIETSCH, G., FENSKE, M., GIRNDT, J., UHLICH, E. and KUHN, W. (1980)
The Renin-Angiotensin-Aldosterone System, Antidiuretic Hormone Levels and Water Balance Under Tocolytic Therapy with Fenoterol and Verapamil.
Int. J. Gynaecol. Obstet. 17, 590 - 595

76) GUERNSEY, B. G., VILLARREAL, Y., SNYDER, M. D. and GABERT, H. A. (1981)
Pulmonary Edema Associated with the Use of Betamimetic Agents in Preterm Labor.
Am. J. Hosp. Pharm. 38, 1942 - 1948

77) HALLER, D. L. (1980)
The Use of Terbutaline for Premature Labor.
Drug. Intell. Clin. Pharm. 14, 757 - 764

78) HANKINS, G. D., HAUTH, J. C., KUEHL, T. J., BRANS, Y. W., CUNNINGHAM, F. G. and PIERSON, W. P. (1983)
Ritodrine hydrochloride infusion in pregnant baboons. II. Sodium and water compartment alternations.
Am. J. Obstet. Gynecol. 147, 254 - 259

79) HAUTH, J. C., HANKINS, G. D., KUEHL, T. J. and PIERSON, W. P. (1983)
Ritodrine hydrochloride infusion in pregnant baboons. I. Biophysical effects.
Am. J. Obstet. Gynecol. 146, 916 - 924

80) HILTMANN, W. D. und WIEST, W. (1979)
Lungenödem unter Tokolyse?
Arch. Gynecol. 228, 147

81) HUCHARD, M. H. (1897)
L'oedème aigu du poumon.
Bull. Acad. Natl. Med. (Paris) 37, 492 - 512

82) HÜTER, J. (1972)
Pharmakodynamik der Wehenhemmung. Pharmakologie der Tokolytika. S. 82 - 84, in: Saling, E. und Schulte, F. J.: Perinatale Medizin Band II. Stuttgart: Thieme

83) HÜTER, J. (1975)
Wehenregulatorische Eigenschaften von Th 1165a sub partu. S. 47 - 50, in: Jung, H. und Klöck, F. K.: Th 1165a (Partusisten) bei der Behandlung in der Geburtshilfe und Perinatologie. Stuttgart: Thieme

84) INGEMARSSON, I. (1976)
Effect of terbutaline on premature labor.
Am. J. Obstet. Gynecol. 125, 520 - 524

85) JACOBS, M. M., KNIGHT, A. B. and ARIAS, F. (1980)
Maternal pulmonary edema resulting from betamimetic and glucocorticoid therapy.
Obstet. Gynecol. 56, 56 - 59

86) JOHNATHA, W., GOESSENS, L., TRAUB, E. und DICK, W. (1978)
Pulmonale Komplikationen während der Tokolyse. S. 165 - 168, in: Jung, H. und Friedrich, E.: Fenoterol (Partusisten) bei der Behandlung in der Geburtshilfe und Perinatologie. Stuttgart: Thieme

87) JOHNSTONE, M. (1972)
The cardiovascular effects of oxytocic drugs.
Br. J. Anaesth. 44, 826 - 834

88) JOST, U., HIRSCHAUER, M. und HEIMBACH, W. (1982)
Akutes Lungenversagen nach Tokolyse.
Anästh. Intensivther. Notfallmed. 17, 225 - 227

89) KATZ, M. and CREASY, R. K. (1981)
Effect of glucocorticoids on pulmonary edema during terbutaline tocolysis.
Am. J. Obstet. Gynecol. 141, 233

90) KATZ, M., ROBERTSON, P. A. and CREASY, R. K. (1981)
Cardiovascular complications associated with terbutaline treatment for preterm labor.
Am. J. Obstet. Gynecol. 139, 605 - 608

91) KAUPPILLA, A., TUIMALA, R., YLIKORKALA, O., HAAPALATHI, J., KARPPANEN, H. and VIINIKKA, L. (1978)
Effects of Ritodrine and Isoxsuprine With and Without Dexamethasone During Late Pregnancy.
Obstet. Gynecol. 51, 288 - 292

92) KELMAN, G. R., PALMER, K. N. V. and CROSS, M. R. (1969)
Cardiovascular Effects of AH.3365 (Salbutamol).
Nature 221, 1251

93) KORDA, A. R., LYNEHAM, R. C. and JONES, W. R. (1974)
The treatment of premature labour with intravenously administered salbutamol.
Med. J. Aust. 1974 I, 744 - 746

94) KORDS, H., MÜLLER, G. und WERNZE, H. (1978)
Renin-Aktivität, Aldosteron und Cortisol im Plasma in der Spätschwangerschaft unter tokolytischer Therapie. S. 81 - 82 in: Schmidt, E., Dudenhausen, J.W. und Saling, E.: Perinatale Medizin Bd.VII (8.Kongreß für Perinatale Medizin, Berlin 1977) Stuttgart: Thieme

95) KORDS, H., SCHEITZA, E. und RODT, C. H. (1976)
Nierenfunktion und renaler Wasser- und Elektrolyttransport bei intravenöser Behandlung mit dem Tokolytikum Fenoterol (Partusisten).
Z. Geburtshilfe Perinatol. 180, 266 - 270

96) KUBLI, F. (1977)
Discussion, p.217 - 220 in: Anderson, A., Beard, R.W., Brudenell, J.M. and Dunn, P.M.: Pre-term Labour. Proceedings of the Fifth Study Group of the Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. London

97) KÜNZEL, W. und REINECKE, J. (1973)
Der Einfluß von Th 1165a auf die Gaspartialdrucke und auf kardiovaskuläre Parameter von Mutter und Fetus. Zugleich eine quantitative Analyse der Wehentätigkeit.
Z. Geburtshilfe Perinatol. 177, 81 - 90

98) LAMMINTAUSTA, R. and ERKKOLA, R. (1979)
Effect of long-term Salbutamol treatment on renin - aldosterone system in twin pregnancy.
Acta Obstet. Gyn. Scand. 58, 447 - 451

99) LANDS, A.M., ARNOLD, A., MCAULIFF, J.P., LUDUENA, F.P. and BROWN, jun., T.G. (1967)
Differentiation of Receptor Systems Activated by Sympathomimetic Amines.
Nature 214, 597 - 598

100) LANGANKE, D. und KRAUSS, A. (1968)
Lungenödem unter der Geburt.
Zentralbl. Gynäkol. 29, 986 - 990

101) LESLIE, D. and COATS, P. M. (1977)
Salbutamol-induced diabetic ketoacidosis.
Br. Med. J. 1977 II, 768.

102) LIGGINS, G. C. and VAUGHAN, G. S. (1973)
Intravenous infusion of salbutamol in the management of premature labour.
Br. J. Obstet. Gynaecol. 80, 29 - 33

103) LIPPERT, T. H. (1983)
Tocolytic therapy for preterm labour. p. 182 - 218 in:
Lewis, P.: Clinical Pharmacology in Obstetrics. Bristol, London, Boston: Wright PSG

104) LIPPERT, T. H. (1984)
Klinische Pharmakologie der Prostaglandine S. 1 - 19
in: Kuemmerle, H. P., Hitzenberger, G. und Spitzy, K. H.:
Klinische Pharmakologie 4. Auflage

105) MAGNUSSON, G. and HANSSON, E. (1973)
Myocardial necrosis in the rat: a comparison between Isoprenaline, Orciprenaline, Salbutamol and Terbutaline.
Cardiology 58, 174 - 180

106) MARMO, E., CAPUTI, A. P. and SAINI, R. K. (1973)
Cardiac histological and serum-biochemical changes produced by various adrenergic stimulant drugs in the rat.
Basic Res. Cardiol. 68, 318

107) MEINEN, K. (1983)
Verursacht die Tokolyse mit Fenoterol Myokardnekrosen?
Z. Geburtshilfe Perinatol. 187, 209 - 217

108) MEINEN, K., SCHMIDT, E. W. und BREINL, H. (1979)
Myokardschädigung bei Mutter und Fetus durch Tokolyse mit Fenoterol?
Arch. Gynecol. 228, 153 - 154

109) MELCHIOR, H., LYMBEROPOULOS, S. und LUTZEYER, W. (1971)
Spasmolyse durch Beta-Adrenergica. Ein Beitrag zur konservativen Behandlung der Urolithiasis.
Urologe 10, 183 - 188

110) MERX, W., EFFERT, S. und HEINRICH, K.-W. (1974)
Herzerkrankungen während der Schwangerschaft, unter der Geburt und im Wochenbett.
Z. Geburtshilfe. Perinatol. 178, 317 - 336

111) MEYER, J. (1978)
Kardiale Nebenwirkungen der Beta-Adrenergika. S. 107 - 114 in: Jung, H. und Friedrich, E.: Fenoterol (Partusisten) bei der Behandlung in der Geburtshilfe und Perinatologie. Stuttgart: Thieme

112) MILLIEZ, J., BLOT, P. and SUREAU, C. (1980)
A case report of maternal death associated with beta-mimetics and betamethasone administration in premature labor.
Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol. 11, 95 - 100

113) MOIR, D. D. and AMOA, A. B. (1979)
Ergometrine or oxytocin.
Br. J. Anaesth. 51, 113 - 117

114) MOSLER, K. H. (1972)
Symptomatische Therapie der drohenden Frühgeburt.
S. 84 - 86, in: Saling, E. und Schulte, F. J.: Perinatale Medizin Bd. II Stuttgart: Thieme

115) MOSLER, K. H. (1978)
Gefahren bei der Akutbehandlung und bei der Langzeittherapie für die Mutter durch Tokolytika. S. 158 - 160, in: Jung, H. und Friedrich, E.: Fenoterol (Partusisten) bei der Behandlung in der Geburtshilfe und Perinatologie. Stuttgart: Thieme

116) MOSLER, K. H. und SCHWALM, H. (1965)
Vergleichende Untersuchungen tokolytisch und relaxierend wirkender Substanzen am isolierten Uterus.
Zentralbl. Gynäkol. 87, 603 - 613

117) NAGEY, D. A. and CRENSHAW, M. C. (1982)
Pulmonary Complications of Isoxsuprine Therapy in the Gravida.
Obstet. Gynecol. / Suppl. / 59, 38S - 42S

118) NG, K. H. and SEN, D. K. (1974)
Hypotension with Intravenous Salbutamol in Premature Labour.
Br. Med. J. 1974 III, 257

119) NIEBUHR-JORGENSEN, U. (1980)
Pulmonary oedema following treatment with ritodrine and betamethasone in preterm labour.
Dan. Med. Bull. 27, 99 - 100

120) PALMER, K. N. V., LEGGE, J. S., HAMILTON, W. F. D. and DIAMENT, M. L. (1970)
Comparison of Effect of Salbutamol and Isoprenaline on Spirometry and Blood-gas Tensions in Bronchial Asthma.
Br. Med. J. 1970 II, 23 - 24

121) PERSSON, C. G. A. and ERJEFÄLT, I. (1979)
Terbutaline and Adrenaline Inhibit Leakage of Fluid and Protein in Guinea-Pig Lung.
Eur. J. Pharmacol. 55, 199 - 201

122) PERSSON, C. G. A., EKMAN, M. and ERJEFÄLT, I. (1979)
Vascular Anti-permeability Effects of ß-receptor Agonists and Theophylline in the Lung.
Acta Pharmacol. Toxicol. 44, 216 - 220

123) PERSSON, C. G. A., ERJEFÄLT, I., GREGA, G. J. and SVENSJÖ, E. (1982)
The Role of ß-receptor Agonists in the Inhibition of Pulmonary Edema.
Ann. N. Y. Acad. Sci. 384, 544 - 557

124) PERSSON, H. and OLSSON, T. (1970)
Some pharmacological properties of terbutaline (INN), 1-(3.5-dihydroxyphenyl)-2-(T-butylamino)-ethanol. A new sympathomimetic ß-receptor-stimulating agent.
Acta Med. Scand. / Suppl. / 512, 11 - 19

125) PHILIPSEN, T., ERIKSEN, P. S. and LYNGGARD, F. (1981)
Pulmonary Edema Following Ritodrine-Saline Infusion in Premature Labor.
Obstet. Gynecol. 58, 304 - 308

126) PIETRA, G. G., SZIDON, J. P., LEVENTHAL, M. M. and FISHMAN, A. P. (1971)
Histamine and interstitial pulmonary edema in the dog.
Circ. Res. 29, 323 - 337

127) PINCUS, R. (1981)
Salbutamol infusion for premature labour - The Australian trials experience.
Aust. NZ. J. Obstet. Gynaecol. 21, 1 - 4

128) POU-MARTINEZ, A., KELLY, S. H., NEWELL, F. D. and CULBERT, C. M. (1982)
Postpartum Pulmonary Edema after Ritodrine and Betamethasone Use.
J. Reprod. Med. 27, 428 - 430

129) RAVINDRAN, R., VIEGAS, O.J., PADILLA, L.M. and LABLONDE, P. (1980)
Anestetic Considerations in Pregnant Patients Receiving Terbutaline Therapy.
Anesth. Analg. 59, 391 - 392

130) REICHMAN, J. and GOLDMAN, J.A. (1981)
Pulmonary edema after ritodrine infusion for premature labor in a patient with mitral valve disease.
Acta Obstet. Gynecol. Scand. 60, 87 - 88

130a) REIMANN, I.W. und FRÖLICH, J.C. (1981)
Risiken einer Tokolysebehandlung durch Kombination von Betaadrenergica und Prostaglandinsynthesehemmstoffen.
Z. Geburtshilfe Perinatol. 185, 305 - 312

131) RENAUD, R., IRREMANN, M., FLYNN, M., VAN STRIK, R., BOOG, G., BRETTES, P., SCHUMACHER, J., TOURNE, C., CALCILIS, E. and GANDAR, R. (1972)
The treatment of labour with ritodrine hydrochloride.
p.42 - 45, in: Baumgarten,K. and Wesselius-de Casparis,A.: Proceedings of the International Symposium on the Treatment of Fetal Risks. Baden, Austria

132) REVENÄS, B., SMEDEGARD, G. and ARFORS, K.-E. (1979)
Anaphylaxis in the Monkey: Pulmonary Oedema after Pre-Treatment with ß-Receptor Stimulants.
Acta Anaesthesiol. Scand. 23, 435 - 443

133) REYNOLDS, J. E. F. (1982)
Martindale. The Extra Pharmacopoeia, 28.Auflage, London: The Pharmaceutical Press

134) RICHTER, R. und WIEST, W. (1978)
Tokolyse mit Berücksichtigung der Nebenwirkungen
Gynäkologe 11, 29 - 38

135) ROBERTSON, P.A.,HERRON, M.,KATZ, M. and CREASY,R.K.(1981)
Maternal Morbidity Associated with Isoxsuprine and Terbutaline Tocolysis.
Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol. 11,371 - 378

136) ROBIN, E. D., CROSS, C. E. and ZELIS, R. (1973)
Pulmonary Edema (Second of Two Parts).
N. Engl. J. Med. 288, 292 - 304

137) ROGGE, P., YOUNG, S. and GOODLIN, R. (1979)
Letter.
Lancet 1979 I, 1026 - 1027

138) ROSSI, M. A. (1973)
Experimental Epinephrinogenic Pneumopathy.
Beitr. Pathol. 149, 1 - 12

139) RUCKER, M. P. (1925)
The action of adrenalin on the pregnant human uterus.
South Med. J. 18, 412 - 417

140) RYDEN, G. (1977)
The effect of salbutamol and terbutaline in the management of premature labour.
Acta Obstet. Gynecol. Scand. 56, 293 - 296

141) SALDEEN, I. (1973)
Zur Pathogenese des Mikroemboliesyndroms.
S. 9 - 20 in: Haberland, G. L. und Lewis, D. H.: Neue Aspekte in der Trasyloltherapie 6 (Die Schocklunge) - Stuttgart, New York: Schattauer

142) SCHMIDT, R., WIEST, W., STIEFEL, A., GRUMBRECHT, C. und RUFFMANN, R. (1979)
Plasmacortisol unter Tokolyse mit Partusisten und Isoptin.
Arch. Gynecol. 228, 154 - 155

143) SCHNEEBERGER, E. E. and KARNOVSKY, M. J. (1976)
Substructure of Intercellular Junctions in Freeze-Fractured Alveolar-Capillary Membranes of Mouse Lung.
Circ. Res. 38, 404 - 411

144) SCHÖNHÖFER, P.S. (1975)
Die Stoffwechselwirkungen von Beta-Adrenergika
S. 175 - 182, in: Jung,H. und Klöck,F.K.: Th 1165a (Partusisten) in der Geburtshilfe und Perinatologie.
Stuttgart: Thieme

145) SCHRIER, R.W., LIEBERMAN, R., UFFERMAN, R.C. and HARBOTTLE, J.A. (1972)
Mechanism of antidiuretic effect of beta adrenergic stimulation.
J. Clin. Invest. 51,97 - 111

146) SEMCHYSHYN, S., ZUSPAN,F.P. and O'SHAUGHNESSY,R.(1983)
Pulmonary Edema Associated with the Use of Hydrocortisone and a Tocolytic Agent for the Management of Premature Labor.
J. Reprod. Med. 28, 47 - 52

147) SHIELDS, J.R. and RESNIK, R. (1979)
Fetal lung maturation and the antenatal use of glucocorticoids to prevent respiratory distress syndrome.
Review Obstet. Gynecol. Surv. 34, 343 - 363

148) SØRENSEN, S.C. (1979)
Adult respiratory-distress syndrome in salicylate intoxication.
Lancet 1979 I,1025

149) STANDER, R.W. (1966)
Phenethanolamines and inhibition of human myometrium.
Am. J. Obstet. Gynecol. 94, 749 - 765

150) STAUB, N.C. (1978)
Pulmonary Edema due to Increased Microvascular Permeability to Fluid and Protein.
Circ. Res. 43, 143 - 151

151) STEEL, J. M. and PARBOOSINGH, J. (1977)
Insulin requirements in pregnant diabetics with premature labour controlled by ritodrine.
Br. Med. J. 1977 I, 880

152) STEYER, M. und HEIDENREICH, J. (1978)
Spezifische Enzymkonzentrationen im mütterlichen Serum unter Partusistentokolyse ohne Isoptin. S. 180 - 182 in: Jung, H. und Friedrich, E.: Fenoterol (Partusisten) bei der Behandlung in der Geburtshilfe und Perinatologie. Stuttgart: Thieme

153) STEYER, M., RINK, K., SCHLESING, H., MORGENSTERN, J. und HEIDENREICH, J. (1979)
Serumkreatinkinase MB während Fenoterol-Tokolyse.
Z. Geburtshilfe Perinatol. 183, 339 - 342

154) STÖTZER, H. (1978)
Experimentelle-toxikologische Erfahrungen mit Partusisten (Fenoterol), Orciprenalin und Isoprenalin.
S. 68 - 73, in: Hillemanns, H. G. und Trolp, R.: Kardiale Progleme bei der Tokolyse. Stuttgart: Enke

155) STRIGL, R., PFEIFFER, U., ERHARDT, W., ASCHENBRENNER, G. und BLÜMEL, G. (1980)
Flüssigkeitsverschiebungen in der Lunge unter Fenoterol und Verapamil.
Z. Geburtshilfe Perinatol. 184, 101 - 109

156) STUBBLEFIELD, P. G. (1978)
Pulmonary edema occuring after therapy with dexamethasone and terbutaline for premature labor: A case report.
Am. J. Obstet. Gynecol. 132, 341 - 342

157) TAYLOR, M. W., GADDIE, J., MURCHISON, L. E. and PALMER, K. N. V. (1976)
Metabolic effects of oral salbutamol.
Br. Med. J. 1976 I, 22

158) THIERY, M., BAUMGARTEN, K., BROSENS, I., ESTEBAN-ALTIRRIBA, J., GAMISSANS, O., YO LE SIAN, A., FLYNN, M. and VAN STRIK, R. (1972)
A multicentre trial with ritodrine in the treatment of premature labour in patients with intact membranes.
p 21 - 22, in: Baumgarten, K. and Wesselius de Casparis, A.: Proceedings of the International Symposium on the Treatment of Fetal Risks. Baden, Austria

159) THOMAS, D. J. B., DOVE, A. F. and ALBERTI, K. G. M. M. (1977)
Metabolic effects of salbutamol infusion during premature labour.
Br. J. Obstet. Gynaecol. 84, 497 - 499

160) THOMAS, D. J. B., GILL, G., BROWN, P. and STUBBS, W. A. (1977)
Salbutamol-induced diabetic ketoacidosis.
Br. Med. J. 1977 II, 438

161) TINGA, D. J. and AARNOUDSE, J. G. (1979)
Post-partum pulmonary oedema associated with preventive therapy for premature labour.
Lancet 1979 I, 1026

162) UELAND, K. (1976)
Maternal cardiovascular dynamics. VIII. Intrapartum blood volume changes.
Am. J. Obstet. Gynecol. 126, 671 - 677

163) UELAND, K. and METCALFE, J. (1975)
Circulatory changes in pregnancy.
Clin. Obstet. Gynecol. 18, 41 - 50

164) UNBEHAUN, V., CONRADT, A. und MEISWINKEL, E. (1972)
Aspekte der Therapie drohender Frühgeburten.
Med. Welt 23, 1920 - 1922

165) UNBEHAUN, V. (1974)
Effects of sympathomimetic tocolytic agents on the fetus.
J. Perinat. Med. 2, 17 - 29

166) VAN VLIET, P. D., BURCHELL, H. B. and TITUS, J. L. (1966)
Focal myocarditis associated with pheochromocytoma.
N. Engl. J. Med. 274, 1102 - 1109

167) WAGNER, J. M., MORTON, M. J., JOHNSTON, K. A., O'GRADY, J. P. and SPEROFF, L. (1981)
Terbutaline and Maternal Cardiac Function.
JAMA 246, 2697 - 2701

168) WALLACE, R. L., CALDWELL, D. L., ANSBACHER, R. and OTTERSON, W. N. (1978)
Inhibition of premature labor by terbutaline.
Obstet. Gynecol. 51, 387 - 392

169) WASSERMAN, K., WHIPP, B. J. and CASTAGNA, J. (1974)
Cardiodynamic hyperpnea: Hyperpnea secondary to cardiac output increase.
J. Appl. Physiol. 36, 457 - 461

170) WEIDINGER, H. und WIEST, W. (1973)
Die Behandlung des Spätaborts und der drohenden Frühgeburt mit Th 1165a in Kombination mit Isoptin.
Z. Geburtshilfe Perinatol. 177, 233 - 237

171) WEIDINGER, H., WIEST, W., SCHLEICH, A., HOFFMANN, W. und SCHRÖTER, D. (1976)
The effects of betamimetic drugs used for tocolysis on the fetal myocardium.
J. Perinat. Med. 4, 281 - 285

172) WELLSTEIN, A., BREINL, H., MEINEN, K. und SCHMIDT, E. W. (1977)
Zur Frage der Myocardschädigung durch Fenoterol.
Z. Geburtshilfe Perinatol. 181, 402 - 406

173) WESSELIUS-DE CASPARIS, A., THIERRY, M., YO LE SIAN, A., BAUMGARTEN, K., BROSENS, I., GAMISSANS, O., STOLK, J. G. and VIVIER, W. (1971)
Results of double-blind, multicentre study with ritodrine in premature labour.
Br. Med. J. 1971 III, 144 - 147

174) WHEELER, A. S., PATEL, K. F. and SPAIN, J. (1981)
Pulmonary Edema during Beta-2-Tokolytic Therapy.
Anesth. Analg. 60, 695 - 696

175) WIEST, W., WEIDINGER, H., SCHLEICH, A., HOFFMANN, W. und SCHRÖDER, D. (1978)
Der Einfluß von Betasympathicomimetika und sogenannter Calziumantagonistischer Hemmstoffe auf den menschlichen fetalen Herzmuskel. S. 149 - 151 in: Schmidt, E., Dudenhausen, J. W. und Saling, E.: Perinatale Medizin Bd. VII, Stuttgart: Thieme

176) WIEST, W., SCHLEICH, A., HOFFMANN, W., WEIDINGER, H., SCHRÖTER, W., HILTMANN, W. D. und RUFFMANN, D. (1978)
Parenchymnekrosen am menschlichen Herzen unter Tokolyse? S. 151 - 154, in: Jung, H. und Friedrich, E.: Fenoterol (Partusisten) bei der Behandlung in der Geburtshilfe und Perinatologie. Stuttgart: Thieme

177) WOLFF, C. H. (1967)
Die medikamentöse Behandlung der vorzeitigen Wehentätigkeit.
Z. Geburtshilfe Gynäkol. 167, 68 - 76

178) WOLFF, C. H. (1972)
Synopsis der klinischen Erfahrungen mit Dilatol als Tokolytikum. S. 103 - 104, in: Saling, E. und Schulte, F. J.: Perinatale Medizin Bd. II, Stuttgart: Thieme

179) WOLFF, F., MEIER, U. und BOLTE, A. (1979)
Untersuchungen zum Pathomechanismus schwerer kardiopulmonaler Komplikationen unter tokolytischer Behandlung mit ß-adrenergen Substanzen und Betamethason.
Z. Geburtshilfe Perinatol. 183, 343 - 347

180) WOLFF, F., CARSTENS, V., BEHRENBECK, D., BOLTE, A. und FISCHER, J. H. (1982)
The effect of fenoterol and betamethasone on pulmonary circulation - results of intensive monitoring of pregnant women, using cardiac catheter, for prevention of pulmonary edema. S. 132 - 136 in: Jung, H. und Lamberti, G.: Beta-mimetic drugs in obstetrics and perinatology. Stuttgart: Thieme

Lebenslauf

Am 12. August 1955 wurde ich, Sabine Bruntner-Fischer, geb. Bruntner, als Tochter des Mechanikermeisters Paul Bruntner und seiner Ehefrau Else Bruntner in Stuttgart geboren.

1962 - 1966 besuchte ich die Grundschule und anschließend die Realschule in Reichenbach/Fils.

1967 wechselte ich auf das Gymnasium in Plochingen, an dem ich 1975 mein Abitur ablegte. 1976 nahm ich das Studium der Humanmedizin an der Universität Tübingen auf, welches ich am 26. April 1982 mit dem Staatsexamen abschloß.

Im Herbst 1982 habe ich eine Stelle als Assistenzärztin in der Abteilung für Anästhesie und operative Intensivmedizin der Städtischen Krankenanstalten Esslingen angetreten.

Seit 1983 bin ich mit dem Diplom-Ökonomen Heinz Fischer verheiratet.

Offsetdruck Spengler
Lessingstraße 4 · 7401 Neustetten 1
Telefon (0 74 72) 2 21 45